OSTETRICIA I

Lezione 1 (Politi)

Introduzione sulla cardiotocografia

Il **taglio cesareo** è l'intervento chirurgico addominale più eseguito al mondo. Da quando è stata introdotta la cardiotocografia, ovvero alla fine degli anni '60, l'incidenza dell'esecuzione del taglio cesareo è aumentata (dal 6 al 35%) nei Paesi in via di sviluppo; il problema è che da oggi fono al 2030-50 anche i Paesi del secondo e terzo mondo arriverà ad una percentuale intorno al 50.
Questo intervento ha un rischio di morte circa 4 volte più alto rispetto al parto spontaneo.

Si fa la **cardiotocografia** per ridurre i danni neurologici fetali, il più grave, ma anche il più raro, è la paralisi cerebrale infantile. La cardiotocografia è una metodica indiretta per capire il benessere fetale che si basa sul battito cardiaco fetale, quindi si va a studiare il cuore per capire come sta il cervello.

Quando è stata introdotta la cardiotocografia si pensava che il problema di ossigenazione fetale in travaglio di parto fosse la causa principale di danni neurologici; con il tempo si è visto che l'asfissia da parto esiste, ma non è la causa principale di questi danni.
Per questo, la cardiotocografia serve, ma solo se poi la si sa leggere ed interpretare.

OSSIGENAZIONE FETALE IN UTERO

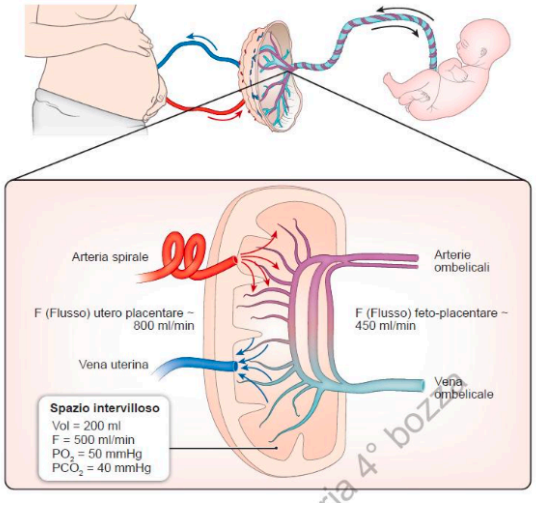
Tutte le cellule umane richiedono ossigeno e glucosio per mantenere il **metabolismo aerobico** e per produrre energia in maniera efficiente. Fisiologicamente, se l'uomo ha bisogno di più ossigeno, aumentano gli atti respiratori e la frequenza cardiaca. In questo modo aumentano gli scambi polmonari con l'ossigeno che circola nell'aria e il cuore pompa più sangue, facendo arrivare più ossigeno sia ai polmoni che al resto dell'organismo e smaltendo l'anidride carbonica in eccesso.

Il **feto** in utero, però, non respira, quindi se ha bisogno di **più energia** non può aumentare gli atti respiratori e la frequenza cardiaca come gli adulti. Per questo, accade l'esatto opposto: **cala il battito cardiaco e si ha una decelerazione**, ovvero un riflesso ontogenetico, nato con l'evoluzione umana per permettere al feto dentro l'utero, che non può respirare, di adattarsi.
Il problema è che quando è stata introdotta la cardiotocografia questo non si sapeva e quando il feto aveva una decelerazione si procedeva subito con un intervento.

Durante la **vita fetale l'apporto d'ossigeno è interamente dipendente dalla madre** e l'ossigenazione fetale dipende più dalla **perfusione placentare**, cioè da quanto sangue materno raggiunge la placenta, che dalla saturazione di ossigeno materna, ovvero la quantità di ossigeno presente nel sangue materno. Il corretto apporto di sangue alla placenta è quindi fondamentale per garantire adeguati scambi gassosi.
La placenta è ciò che lega il corpo della mamma al feto: in particolare, gli scambi di nutrienti e gassosi (ossigeno e anidride carbonica) avvengono nello **spazio intervilloso**, spazio che si forma tra le villosità coriali (villi terziari), nel quale scorre sangue materno. All'interno dei villi terziari scorrono i capillari fetali e quindi il sangue fetale. I due circoli, materno e fetale, rimangono sempre separati, ma lo scambio di gas avviene per diffusione attraverso la barriera placentare.

La circolazione fetale è "al contrario" rispetto a quella dell'adulto: il sangue fetale raggiunge la placenta attraverso le **arterie ombelicali**, povero di ossigeno, e ritorna al feto tramite la **vena ombelicale**, che risulta relativamente più ricca di ossigeno.

Anche se i valori di pressione parziale di ossigeno nel sangue fetale sono inferiori rispetto a quelli dell'adulto, risultano comunque sufficienti grazie a specifici adattamenti fisiologici.



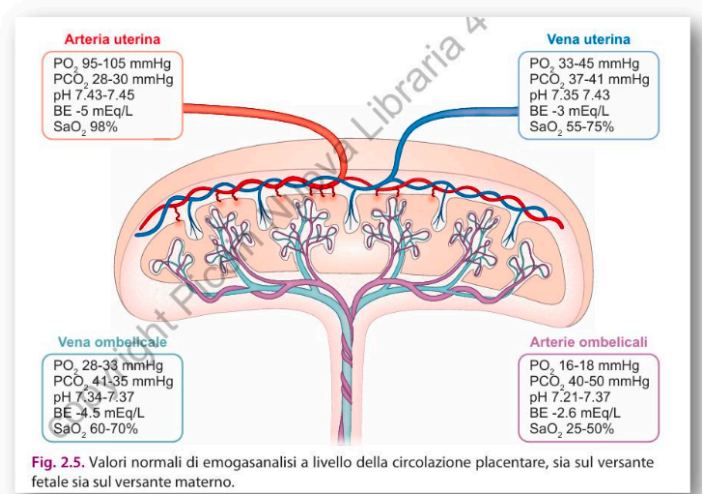
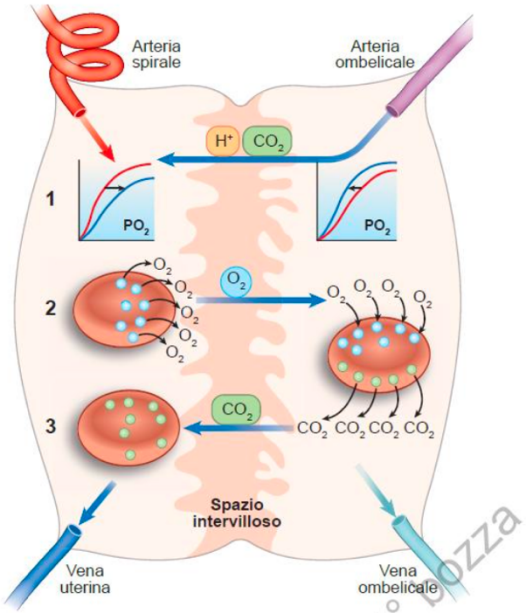


Fig. 2.5. Valori normali di emogasanalisi a livello della circolazione placentare, sia sul versante fetale sia sul versante materno.

Uno di questi adattamenti è rappresentato dall'**emoglobina fetale (HbF)**, che ha una maggiore affinità per l'ossigeno rispetto all'emoglobina dell'adulto. Questo consente al sangue fetale di legare più ossigeno anche a basse pressioni parziali, facilitando il trasferimento di ossigeno dal sangue materno a quello fetale.
Lo scambio gassoso è ulteriormente ottimizzato dal cosiddetto **duplice effetto Bohr–Haldane** che avviene nello spazio intervilloso. Il sangue fetale rilascia anidride carbonica e ioni idrogeno, determinando una riduzione del pH locale. Questo abbassamento del pH favorisce il rilascio di ossigeno dall'emoglobina materna (effetto Bohr), aumentando la quantità di ossigeno disponibile per il feto. Allo stesso tempo, l'aumentata ossigenazione del sangue fetale favorisce il distacco dell'anidride carbonica dall'emoglobina fetale (effetto Haldane), permettendo la sua diffusione verso il sangue materno e la successiva eliminazione.



Grazie alla combinazione di un'adeguata perfusione placentare, alle caratteristiche dell'emoglobina fetale e ai meccanismi di regolazione degli scambi gassosi, il feto riesce a mantenere una **ossigenazione efficace**, nonostante condizioni di pressione di ossigeno inferiori rispetto alla vita extrauterina.

La pO2 alla quale è esposto il feto è più bassa rispetto a quella dell'ambiente esterno («l'Everest in utero» S. Barcroft).
La fisiologia fetale è caratterizzata da diversi **meccanismi adattivi** che facilitano lo scambio dei gas e dei nutrimenti attraverso la placenta, supportando la crescita fetale nonostante un ambiente a basso contenuto d'ossigeno. Inoltre, permettono poi in travaglio al feto di adattarsi e gestire la riduzione di apporto dell'ossigeno (ipossia).
Quali sono questi meccanismi:

- **Frequenza cardiaca fetale elevata** (110-160 bpm), questo permette un rapido scambio di nutrimenti nella placenta e di metaboliti nei tessuti periferici
- **Elevata emoglobina fetale** (18-22 g/dl, contro i 12-14 nell'adulto), che porta ad una maggiore capacità di trasporto di ossigeno
- **Circolazione fetale in parallelo e non in serie (shunt-dipendente)** → Nel feto sono presenti 3 passaggi/bypass: il dotto venoso d'Aranzio, il forame ovale interatriale (tra i due atri) e il dotto arterioso di Botallo.

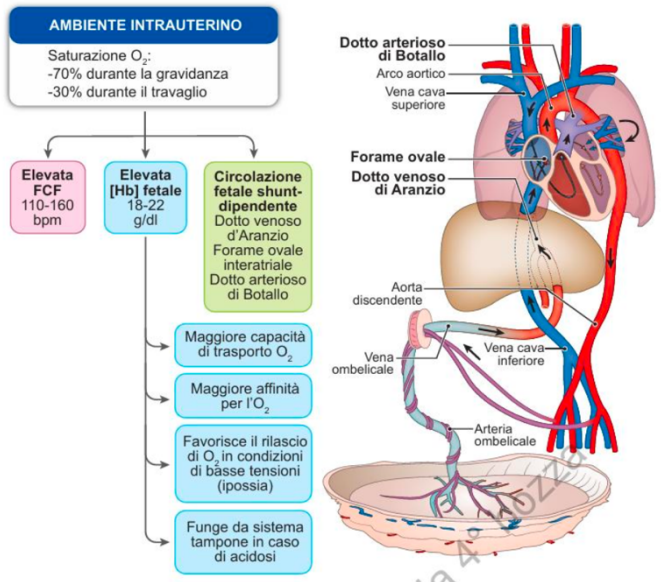


Fig. 2.6. Strutture anatomiche e meccanismi fisiologici che consentono al feto di adattarsi all'ipossia sia durante la vita intrauterina sia durante il travaglio di parto.

Il **dotto venoso d'Aranzio** bypassa la circolazione epatica e dalla vena ombelicale il sangue arriva direttamente all'atrio destro. Poiché il sangue ossigenato non attraversa il fegato, ma viene convogliato direttamente al cuore, riesce a mantenere un'elevata ossigenazione. Questo è importante perché, nel feto, il fegato svolge sia una funzione di emopoiesi (produzione dei globuli rossi) sia importanti attività metaboliche; di conseguenza, se il sangue passasse attraverso il fegato, una parte dell'ossigeno verrebbe consumata prima di raggiungere il cuore e gli altri organi vitali.
Successivamente, dall'atrio destro la maggior parte del sangue passa direttamente all'atrio sinistro attraverso il **forame ovale**. Da qui il sangue entra nel ventricolo sinistro, che avvia la circolazione sistemica, garantendo un'elevata ossigenazione agli organi più importanti.
Dal ventricolo sinistro origina l'**aorta**; i primi rami dell'aorta ascendente sono le arterie coronarie, che irrorano direttamente il cuore. L'aorta prosegue poi formando l'arco aortico, dal quale originano tre grossi vasi:

1. il **tronco brachiocefalico**, che si divide in carotide comune destra e arteria succlavia destra;
2. la **carotide comune sinistra**;
3. l'**arteria succlavia sinistra**.

Questi rami assicurano un apporto prioritario di sangue ossigenato al cuore e al cervello.
Dal **ventricolo destro** origina invece l'**arteria polmonare**, che nella vita postnatale porterebbe il sangue ai polmoni. Tuttavia, nel feto i polmoni non sono funzionali, per cui solo una minima quantità di sangue li attraversa. La maggior parte del sangue proveniente dall'arteria polmonare viene deviata direttamente nella circolazione sistemica attraverso il **dotto arterioso di Botallo**, che collega l'arteria polmonare all'aorta (a livello dell'arco/aorta discendente).

In questo modo, il sangue ossigenato proveniente dalla placenta viene indirizzato prevalentemente verso cuore, encefalo e circolazione sistemica, evitando il passaggio inutile attraverso i polmoni non funzionanti.
Quando c'è una situazione di basso apporto d'ossigeno, l'organismo del feto va a sacrificare l'encefalo, piuttosto di provocare un danno al cuore, che è ciò che lo tiene in vita.

OSSIGENAZIONE FETALE INTRAPARTUM

Il travaglio di parto causa riduzione del trasporto ossigeno al feto (SO2 da 70% scende al 30%).
Un feto sano è in grado di usare una serie di meccanismi per adattarsi a riduzioni moderate e continuative dell'apporto d'ossigeno senza correre il rischio di danni permanenti.
L'**utero** è irrorato principalmente dall'**arteria uterina**, dalla quale originano due rami principali:

- un **ramo discendente**, che si anastomizza con l'**arteria vaginale**;
- un **ramo ascendente**, che risale lungo tutta la parete uterina.

Dal ramo ascendente si originano ulteriori rami, le **arterie radiali**, che penetrano nel miometrio. Da queste derivano le **arterie spiraliformi**, disposte perpendicolarmente alle fibre muscolari uterine e dirette verso lo spazio intervilloso della placenta.
Durante le **contrazioni uterine**, la contrazione delle fibre muscolari del miometrio comprime (strozza) le arterie spiraliformi, determinando una **riduzione o interruzione temporanea del flusso sanguigno** nello spazio intervilloso. Di conseguenza, durante la contrazione si riduce sia: **l'**apporto di sangue ossigenato alla placenta, sia il deflusso del sangue deossigenato.
Inoltre, una riduzione dell'ossigenazione fetale può verificarsi anche durante il **passaggio della testa del feto nel canale del parto**, costituito da strutture molli (muscoli e tessuti connettivi) e dure (ossa del bacino). In questa fase, lo sforzo materno durante le spinte può indurre la chiusura della glottide (manovra di Valsalva), riducendo temporaneamente la ventilazione e l'ossigenazione materna, con un conseguente **calo dell'apporto di ossigeno al feto**.

Il feto sano non è un "giocatore passivo" in travaglio bensì è in grado di adattarsi a riduzioni moderate e continuative dell'apporto d'ossigeno senza correre il rischio di danni permanenti.
Organi centrali (nobili) che il feto preserva in caso di riduzione d'O2:

1. **Cuore**
2. **Cervello**
3. **Ghiandole surrenali**

Queste ultime sono importanti perché producono **cortisolo, adrenalina e noradrenalina** e possono essere considerate, dal punto di vista funzionale, come un **ganglio periferico del sistema nervoso simpatico**. Attraverso la secrezione di questi ormoni dello stress, le surrenali svolgono un ruolo chiave nelle reazioni di **"**attacco o fuga**"**, preparando l'organismo a rispondere rapidamente a situazioni di pericolo.
Il **sistema nervoso parasimpatico**, mediato principalmente dal nervo vago, utilizza invece come neurotrasmettitore l'**acetilcolina** ed esercita un'azione prevalentemente di contenimento e recupero delle funzioni corporee.
Dal punto di vista cardiovascolare, il **parasimpatico** è in grado di **ridurre la frequenza cardiaca** in modo rapido e immediato, attraverso un'azione diretta sul cuore. Al contrario, l'effetto **tachicardizzante del sistema simpatico** è in parte mediato dalla liberazione di catecolamine (adrenalina e noradrenalina) e richiede più tempo, poiché dipende dall'accumulo di una quantità sufficiente di ormoni nel circolo sanguigno.
Per questo motivo, in una situazione di stress, la tachicardia non compare immediatamente, ma si manifesta dopo che i livelli degli ormoni dello stress sono aumentati adeguatamente.

Come fa il feto ad adattarsi alla riduzione di ossigeno?

1. Diminuzione del consumo di ossigeno
2. Regolazione della FCF (che diminuisce)
3. Redistribuzione dell'output cardiaco (in particolare la gittata sistolica, quindi quando il ventricolo si contrare, in un momento di stress ipossico, riesce ad indirizzare più sangue e di conseguenza ossigeno agli organi nobili)
4. Modificazione del metabolismo cellulare (passa da un metabolismo aerobico ad uno anaerobico, con la conseguente produzione di acidi organici)
5. Modulazione della temperatura corporea
6. Modificazione dello status comportamentale (classico esempio la riduzione dei movimenti)

Il sistema cardiocircolatorio fetale è strutturato per **mantenere un flusso di sangue altamente ossigenato al miocardio e al cervello** mediante:
• Cortocircuiti vascolari (shunts)
• Barocettori/Volocettori
• Chemocettori

SHUNTS VASCOLARI (quelli spiegati prima nella circolazione)
Dotto venoso e Forame ovale → passaggio di sangue altamente ossigenato al cuore e poi all'encefalo
Dotto arterioso → trasporto di sangue ricco di anidride carbonica e cataboliti alla placenta per il washing

BAROCETTORI
Sono localizzati nei glomi carotidei e nell'arco aortico. Sono sistemi di controllo della pressione del sangue che arriva in circolo e al cuore (aq livello dell'arco aortico), anche del sangue che arriva all'encefalo (a livello dei glomi carotidei).

CHEMOCETTORI
Sono localizzati nell'arco aortico, nei glomi carotidei e nel tronco dell'encefalo (nel bulbo pontino). Controllano la qualità del sangue in circolo e che va all'encefalo; per qualità si intende pO2, pCO2 e H+ (acidi).

Tutte queste "centraline", insieme all'azione della midollare del surrene, vanno a controllare il battito cardiaco fetale.

Un **lieve grado di ipossiemia** è estremamente **comune durante il travaglio fisiologico** e viene ben tollerato dal feto senza attivare le sue risposte adattative.
Se aumenta l'intensità, la durata, la ripetitività dell'evento ipossico il feto è chiamato a fronteggiare lo stress mediante risposte finalistiche che preservano l'integrità di cuore ed encefalo.
Se e quando lo stato di **ipossiemia supera le capacità di compenso** del feto si instaura un **danno**.

La riduzione dell'apporto di ossigeno al feto durante il parto entro certi limiti è fisiologica ed inevitabile. In funzione del suo grado, distinguiamo **tre diverse condizioni di debito di ossigeno fetale**, di crescente severità:

- **Ipossiemia** → riduzione di ossigeno nella circolazione arteriosa, ma il metabolismo cellulare e le funzioni d'organo sono mantenute

- **Ipossia** → riduzione di ossigeno e susseguentemente la riduzione di metabolismo aerobico, con passaggio a metabolismo anaerobico; questo soprattutto nei tessuti periferici (classico tessuto periferico del feto sono i muscoli)
- **Asfissia** → riduzione della disponibilità di ossigeno con metabolismo anaerobico a livello degli organi centrali (cuore e cervello)

Quest'ultima è molto grave: quando l'organismo ha bisogno di glucosio ma la sua disponibilità nel sangue è ridotta, viene attivata la **glicogenolisi**, cioè la degradazione del glicogeno per ottenere glucosio da utilizzare come fonte di energia. Questo meccanismo non è immediato, ma richiede un certo tempo per essere pienamente efficace.
Il **glicogeno**, che rappresenta la forma di deposito del glucosio, è localizzato principalmente nel **fegato** e nei **muscoli**.
Il glicogeno epatico viene definito **"altruista"**, perché il fegato lo scinde in glucosio libero e lo immette nella circolazione sistemica, rendendolo disponibile per tutti i tessuti dell'organismo; il fegato, quindi, non lo utilizza prioritariamente per sé.
Il glicogeno muscolare, invece, è definito **"egoista"**, poiché può essere utilizzato esclusivamente dalle cellule muscolari che lo contengono, per produrre energia necessaria alla contrazione muscolare, in particolare al funzionamento di actina e miosina**.**
Il **cuore**, pur essendo un muscolo, possiede proprie riserve di glicogeno, considerate una sorta di **riserva anaerobica di tipo fetale**. Una maggiore quantità di glicogeno nel muscolo cardiaco consente al cuore di tollerare meglio condizioni di ridotto apporto di ossigeno.
Il **cervello**, al contrario, non dispone di riserve di glicogeno. Di conseguenza, quando la concentrazione di glucosio nel sangue diminuisce, anche l'apporto di glucosio all'encefalo si riduce. Le cellule nervose sono particolarmente sensibili a queste variazioni e **non sono in grado di compensare nemmeno lievi riduzioni della disponibilità di glucosio**, motivo per cui l'encefalo dipende in modo critico dalla glicemia.

Risposte fetali alla riduzione dell'ossigeno:
Quando la riduzione di ossigeno è lieve e si protrae per **giorni o settimane**, si parla di **ipossiemia cronica**. In questa condizione il feto attiva meccanismi di adattamento: migliora la captazione dell'ossigeno, riduce l'attività e la crescita e riesce a mantenere un equilibrio energetico compatibile con la sopravvivenza.
Se la carenza di ossigeno diventa più marcata, compaiono **risposte da stress**, con aumento degli ormoni dello stress e **ridistribuzione del flusso ematico** verso gli organi vitali; i tessuti periferici iniziano a utilizzare il metabolismo anaerobico. Quando la riduzione di ossigeno è più intensa e rapida, nell'arco di **ore**, si entra nella fase di **ipossia**, in cui anche gli organi centrali iniziano a soffrire e i meccanismi di compenso diventano instabili.
Nelle forme più gravi e acute, che si sviluppano in **minuti**, si arriva all'**asfissia**: i meccanismi di adattamento falliscono, il cuore non riesce più a sostenere una funzione efficace e il rischio di danno grave o morte fetale diventa elevato.

Metabolismo cellulare aerobico:

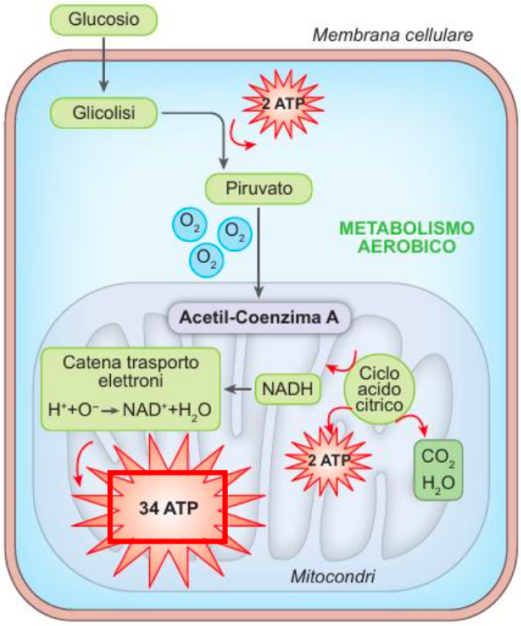


Fig. 2.7. Schema esemplificativo del metabolismo cellulare aerobico. In condizioni di normale disponibilità di ossigeno, il piruvato originatosi dalla glicolisi aerobia viene trasportato all'interno dei mitocondri dove viene trasformato in Acetil-Coenzima A il quale, attraverso il ciclo di Krebs e la catena di trasporto di elettroni, porta alla produzione di circa 36 molecole di ATP.

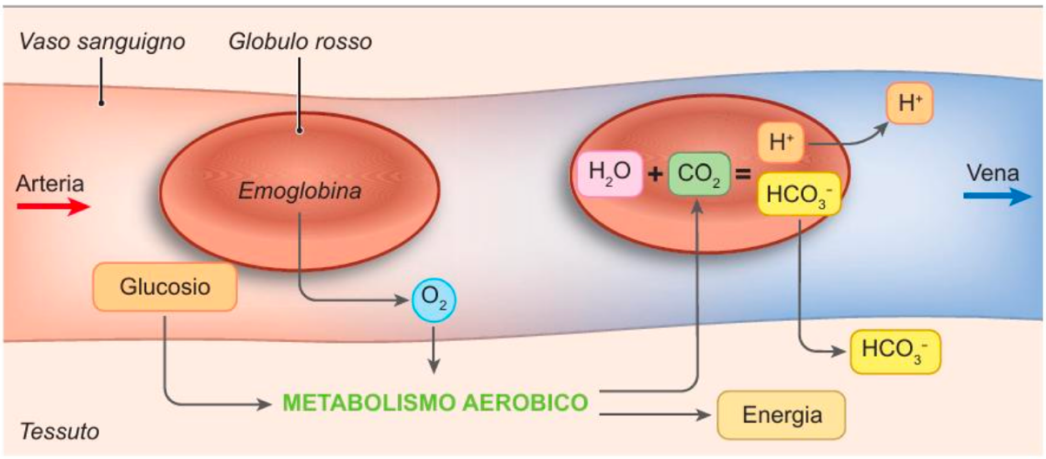
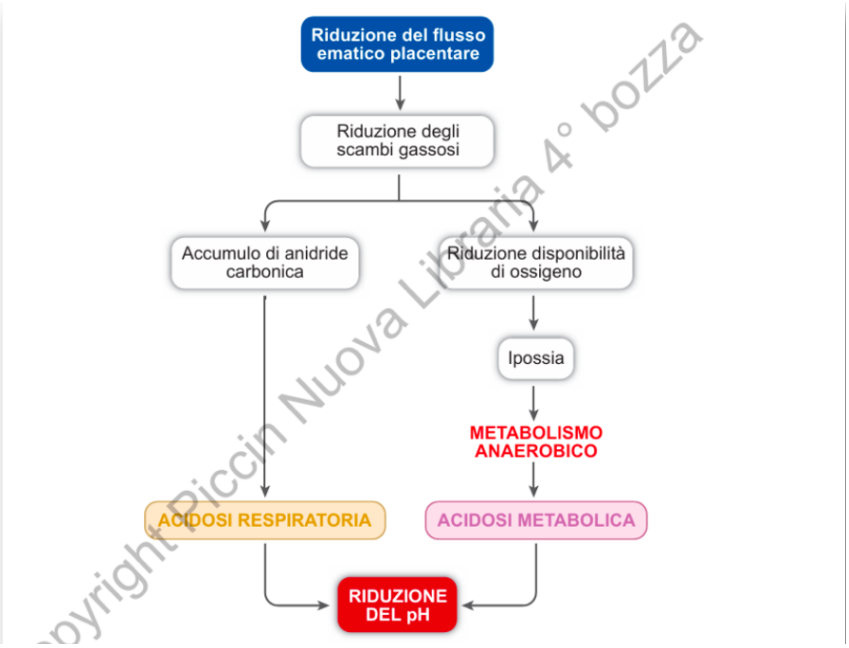


Fig. 2.8. Metabolismo tissutale in condizione di normale disponibilità di ossigeno. L'emoglobina fetale rilascia l'ossigeno ai tessuti, permettendo la produzione di energia attraverso la glicolisi aerobica. La CO_2 prodotta dalla respirazione mitocondriale viene a sua volta rilasciata nel torrente circolatorio e qui rapidamente convertita all'interno degli eritrociti in acido carbonico e poi in bicarbonato (HCO_3^-) e ioni idrogeno (H^+).

In condizioni di equilibrio, la CO2 smaltita dalla placenta è esattamente quella prodotta dal metabolismo fetale.

In condizioni di riduzione del flusso ematico placentare durante il travaglio → sviluppo di **acidemia respiratoria** e **acidosi metabolica** nel feto:
Quando il flusso ematico placentare si riduce, diminuiscono gli **scambi gassosi** tra feto e placenta. Da un lato si verifica un **accumulo di anidride carbonica (CO_2)** nel sangue fetale, dall'altro una **ridotta disponibilità di ossigeno**. L'aumento della CO_2 porta alla formazione di acido carbonico, che si dissocia in bicarbonato e ioni idrogeno (H^+), determinando una **riduzione**

del pH: questa condizione prende il nome di **acidemia respiratoria**. Si tratta di un fenomeno rapido e inizialmente reversibile, che può risolversi se viene ristabilito il corretto scambio di gas. Se però la carenza di ossigeno persiste, il feto è costretto a passare dal metabolismo aerobico a quello **anaerobico**. In assenza di ossigeno, il piruvato non entra nei mitocondri ma viene convertito in **acido lattico**, con produzione limitata di energia (ATP) e accumulo di acidi organici. Questo porta alla **acidosi metabolica**, caratterizzata anch'essa da riduzione del pH, ma legata alla produzione di lattato piuttosto che all'accumulo di CO_2.



Nel contesto clinico, acidemia respiratoria e acidosi metabolica possono **coesistere**: la prima è legata principalmente all'ostacolo agli scambi gassosi, la seconda alla sofferenza ipossica dei tessuti. Entrambe contribuiscono alla **riduzione del pH fetale**, ma l'acidosi metabolica rappresenta un segno di sofferenza più profonda e prolungata, con maggior rischio di danno fetale.

Il pH è lo studio non lineare, su base logaritmica, della concentrazione di idrogeno: tanto più alta è la concentrazione di idrogeni, tanto più basso sarà il pH.

Acidosi metabolica fetale → porta ad un'acidosi a livello cardiaco, cerebrale e a livello dei vasi. Anche i vasi hanno delle piccole fibro-cellule muscolari, quindi se hanno un ridotto apporto di ossigeno funzionano male e non si contraggono bene, portando a problemi di ipotensione nel feto.

Tutto questo porterà al danno cellulare, in cui si distinguono diverse fasi:

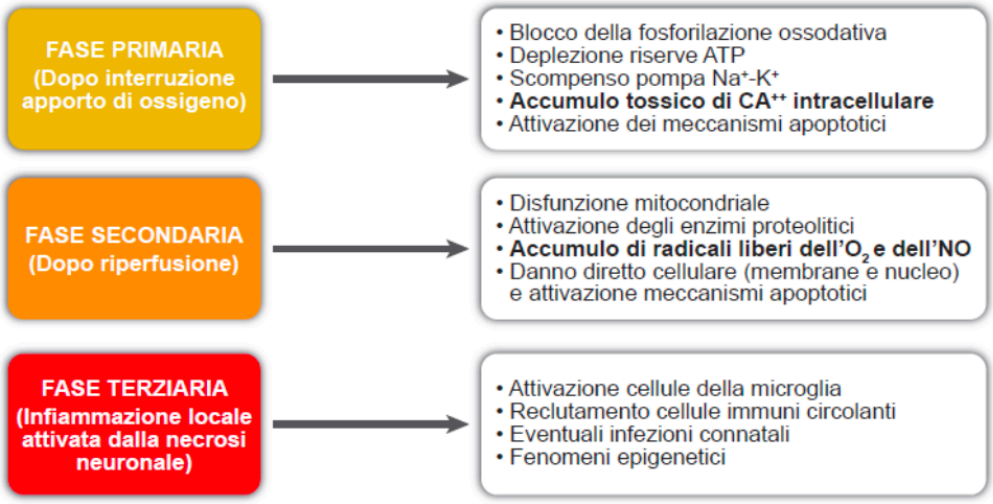

FASE PRIMARIA
(Dopo interruzione apporto di ossigeno)
• Blocco della fosforilazione ossodativa
• Deplezione riserve ATP
• Scompenso pompa Na^+-K^+
• **Accumulo tossico di CA^{++} intracellulare**
• Attivazione dei meccanismi apoptotici
FASE SECONDARIA
(Dopo riperfusione)
• Disfunzione mitocondriale
• Attivazione degli enzimi proteolitici
• **Accumulo di radicali liberi dell'O_2 e dell'NO**
• Danno diretto cellulare (membrane e nucleo) e attivazione meccanismi apoptotici
FASE TERZIARIA
(Infiammazione locale attivata dalla necrosi neuronale)
• Attivazione cellule della microglia
• Reclutamento cellule immuni circolanti
• Eventuali infezioni connatali
• Fenomeni epigenetici

Fig. 2.17. Sequenza temporale dei meccanismi di danno neuronale in caso di insulto ipossico-ischemico. I due meccanismi principali di danno cellulare diretto e di attivazione dell'apoptosi sono l'accumulo di concentrazioni tossiche di Ca^{++} intracellulare e l'eccesso di radicali liberi dell'ossigeno e dell'ossido nitrico (NO).

Copyright Piccin Nuova Libraria 4° bozza

Passaggio tra uno stato di compenso fetale a uno di compromissione fetale

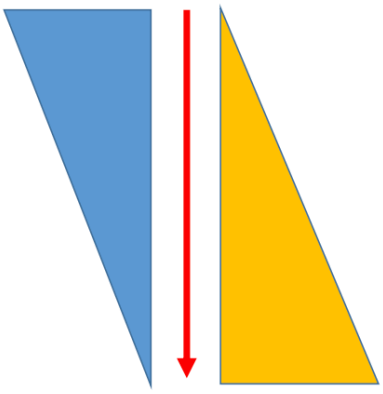
Stato fetale compensato

Pressione Arteriosa Media mantenuta

negli organi centrali

Fattori che condizionano le reserve anaerobiche fetali:

- Glicogeno miocardico.
- Funzionalità palcentare
- Ipossia cronica.
- Infezione pre-esistente.
- Anamnesi ostetrica.



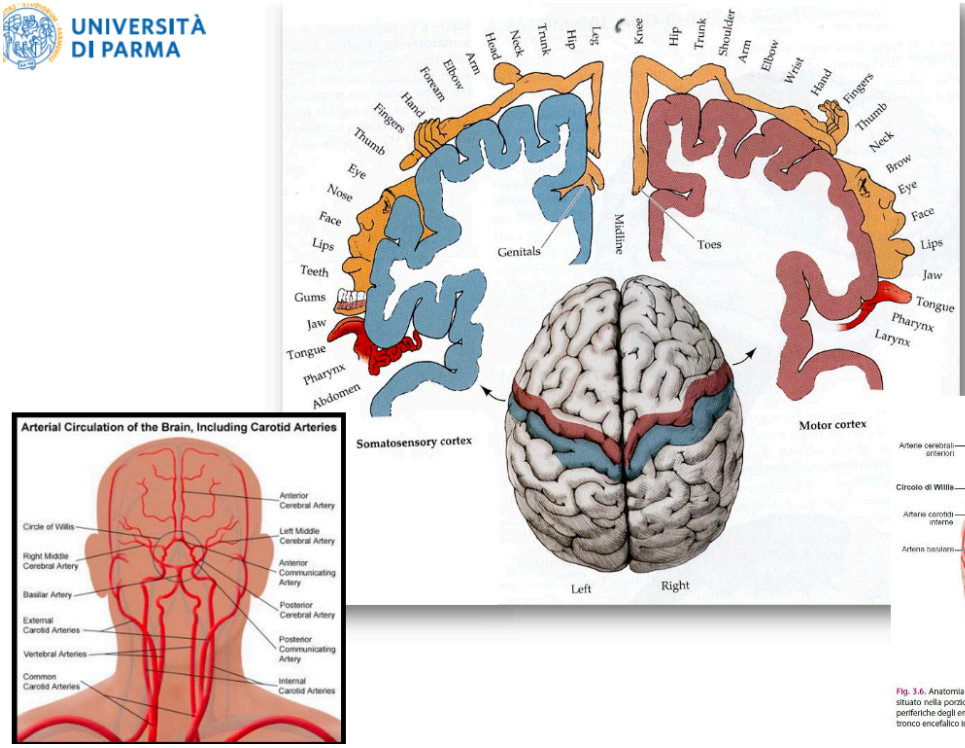
Fattori che contribuiscono al peggioramento dell'ipossia

- Decelerazioni repetitive (minor tempo di riperfusione)
- Deceleration Area (profondità, durata e frequenza)
- Deceleration Capacity (entità della riduzione della FCF dalla Idb)

Compromissione fetale

Acuta o progressivo scompenso cardiaco che porta a un insufficiente apporto di sangue agli organi centrali

ORGANIZZAZIONE FUNZIONALE E VASCOLARE DEL CERVELLO UMANO



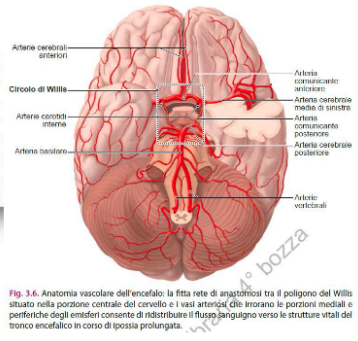


Fig. 3.6. Anatomia vascolare dell'encefalo: la fitta rete di anastomosi tra il poligono del Willis situato nella porzione centrale del cervello e i vasi arteriosi che irrorano le porzioni mediali e periferiche degli emisferi consente di ridistribuire il flusso sanguigno verso le strutture vitali del tronco encefalico in corso di ipossia prolungata.

L'immagine mostra al centro il cervello con evidenziata la circonvoluzione pre- e post-rolandica, che corrisponde rispettivamente alla corteccia motoria (anteriormente) e alla corteccia somatosensoriale (posteriormente). Ai lati è rappresentato **L'HOMUNCULUS** corticale: una mappa simbolica del corpo umano in cui le diverse parti sono proporzionate alla quantità di neuroni dedicati. Mani, labbra e lingua risultano molto grandi perché richiedono un controllo motorio fine e un'elevata sensibilità. Questo riflette due caratteristiche distintive dell'essere umano: il pollice opponibile e il linguaggio.

Nella parte inferiore dell'immagine è raffigurato il **CIRCOLO DI WILLIS**, un sistema di anastomosi arteriose alla base dell'encefalo che collega il sistema carotideo e vertebro-basilare e garantisce un'adeguata perfusione cerebrale. Da qui originano le principali arterie cerebrali: anteriore, media e posteriore. In particolare, l'arteria cerebrale media irrora la porzione laterale della corteccia, dove si trovano le aree dell'homunculus dedicate a faccia, lingua e arto superiore.
In caso di ipossia fetale, la riduzione dell'apporto di ossigeno può determinare ischemia cerebrale. Le aree corticali con maggiore richiesta metabolica, come quelle deputate al movimento fine della mano e al linguaggio, sono più vulnerabili. Se l'ipossia compromette il territorio dell'arteria cerebrale media, come suggerito dalla distribuzione vascolare mostrata nell'immagine, possono comparire deficit motori o sensitivi a carico di faccia e arto superiore, coerentemente con la mappa dell'homunculus.

Se il feto è sottoposto ad una **riduzione di apporto di ossigeno** per un certo periodo di tempo, andrà a **sacrificare alcune parti del cervello**.
All'aumentare dell'intensità e del tempo di esposizione alla mancanza di ossigeno, la topografia del **danno** si sposta progressivamente **dalle aree corticali più periferiche verso quelle più centrali** dell'encefalo, con manifestazioni cliniche sempre più precoci e più gravi.
Nelle **forme più lievi di ipossia** risultano coinvolte principalmente la **corteccia parieto-occipito-temporale e la corteccia prefrontale**. Il danno a queste aree determina un'alterazione delle capacità cognitive superiori, in particolare dell'astrazione del pensiero e della creatività. Tali deficit non sono immediatamente evidenti alla nascita, ma tendono a manifestarsi più tardivamente, intorno ai 5–6 anni, quando il bambino è chiamato a utilizzare funzioni cognitive più complesse.
Con un **danno ipossico di grado intermedio** vengono interessate strutture più profonde, come il giro paraippocampale, l'ippocampo e il giro del cingolo, che fanno parte del **sistema limbico**. Il coinvolgimento di queste aree comporta principalmente disturbi della memoria, che diventano clinicamente evidenti intorno ai 3–4 anni di età.
In caso di **ipossia più severa**, il danno si estende alle **aree corticali del linguaggio**, in particolare **all'area di Broca e all'area di Wernicke**. Il coinvolgimento di queste regioni determina alterazioni dello sviluppo del linguaggio, che si manifestano precocemente, generalmente tra 1 e 2 anni di vita.
Nelle **forme più gravi e prolungate di danno ipossico** vengono colpite le **aree motorie primarie del lobo frontale**, in particolare la circonvoluzione precentrale. Il danno a queste strutture provoca deficit della funzione motoria, che risultano evidenti già nel primo anno di vita, spesso fin dai primi mesi.
Quindi, la maggiore durata e gravità del danno ipossico intrapartum sono associate a un interessamento di aree cerebrali sempre più centrali, a una comparsa sempre più precoce dei deficit e a conseguenze cliniche progressivamente più severe per lo sviluppo e la vita di relazione del bambino.

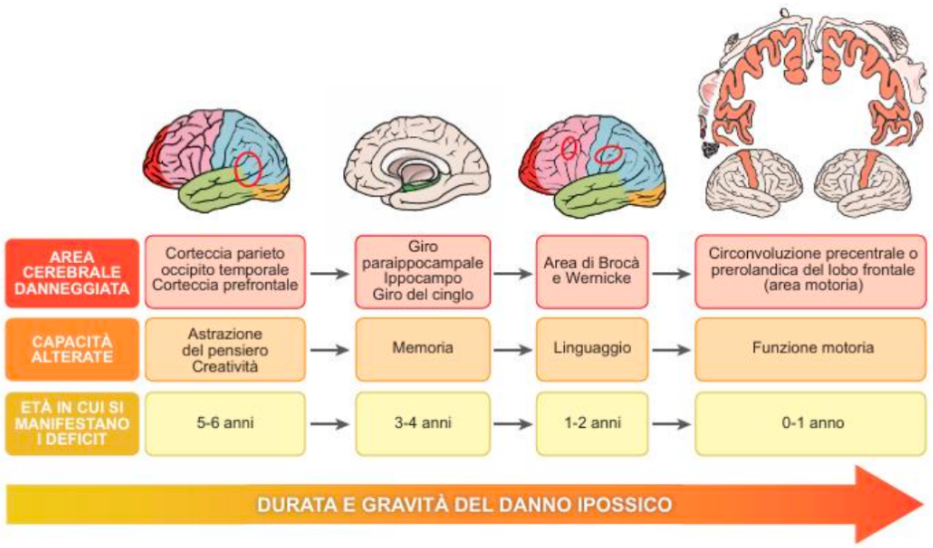


Fig. 4.3. Sede anatomica delle aree corticali interessate dal danno ipossico intrapartum progressivo: all'aumentare dell'intensità e della durata dell'insulto ipossico la topografia del danno si sposta dalle regioni più periferiche a quelle più centrali dell'encefalo con manifestazioni cliniche postnatali progressivamente più precoci e più gravi per la vita di relazione.

IPOTERMIA TERAPEUTICA → è una strategia utilizzata nel neonato con encefalopatia ipossico-ischemica, una condizione dovuta a sofferenza cerebrale da mancanza di ossigeno durante il parto. Dopo l'evento asfittico, il danno cerebrale non è immediato e definitivo, ma evolve nelle ore successive attraverso meccanismi di infiammazione, edema, produzione di radicali liberi e morte cellulare programmata.
Il raffreddamento controllato del neonato a una temperatura di circa 33–34°C, iniziato entro le prime 6 ore di vita e mantenuto per 72 ore, permette di ridurre il metabolismo cerebrale (circa il 5% in meno di consumo di ossigeno per ogni grado di riduzione), limitando così il danno secondario. Numerosi studi hanno dimostrato che l'ipotermia terapeutica riduce il rischio combinato di morte o disabilità neurologica a distanza. Per questo motivo rappresenta oggi il trattamento standard nei neonati a termine o quasi a termine con encefalopatia moderata o severa.

PARAMETRI DI VALUTAZIONE DEL TRACCIATO CTG

L'analisi del tracciato cardiotocografico prevede lo **studio delle caratteristiche della frequenza cardiaca fetale** (linea di base, variabilità, accelerazioni e decelerazioni) e **dell'attività contrattile uterina.**
Sulla base di questi elementi, tenendo conto dell'anamnesi della paziente e del contesto clinico, è possibile fare una **valutazione complessiva** dello stato di benessere del feto e della sua tolleranza al travaglio di parto.
La **valutazione** deve essere anche **longitudinale**, che valuta il benessere fetale in tutte le tappe: al momento del ricovero, prima del travaglio, durante il travaglio e dopo.

I due obiettivi primari del monitoraggio fetale in travaglio sono:

1. Identificare i feti non adeguatamente ossigenati al fine di mettere tempestivamente in atto misure conservative;
2. Identificare i feti adeguatamente ossigenati al fine di evitare interventi ostetrici non necessari.

LINEA DI BASE

È la **frequenza cardiaca media del feto**, espressa in battiti per minuto (bpm), e valutata in un intervallo temporale di almeno 10 minuti, senza tener conto di eventuali accelerazioni o decelerazioni. I valori normali sono compresi tra **110 e 160 bpm**.
Una linea di base compresa nel range di normalità e stabile riflette l'integrità anatomo-funzionale del **cuore fetale**. Quindi una linea di base stabile è indice di buona ossigenazione del cuore.
La frequenza di base del feto è il bilancio nel lungo periodo dell'azione antagonista e simultanea sul cuore delle due sezioni del sistema nervoso autonomo: quella ortosimpatica con effetto stimolante (cronotipo positivo) e quella parasimpatica con effetto depressivo (cronotipo negativo).
In realtà il parasimpatico si sviluppo leggermente dopo rispetto al simpatico, verso le 39-40 wks; quindi, è normale vedere battiti cardiaci più alti verso le 37-38 wks (150-16 bpm), piuttosto che più bassi dopo (110-120 bpm).
Quando si va a leggere un tracciato CTG con approccio fisiopatologico, la prima domanda che ci si deve porre è se la linea di base è appropriata per l'epoca gestazionale.

Anomalie della linea di base:

- **Tachicardia** → linea di base superiore ai 160 bpm per almeno 10 minuti
- **Bradicardia** → linea di base inferiore a 110 bpm per più di 10 minuti

VARIABILITÀ

È definita come la **massima escursione del numero di battiti registrata in un minuto di tracciato** (quanto la traccia che vediamo si muove). I valori normali sono compresi tra **5 e 25 bpm**.
A occhio nudo possiamo vedere quella a lungo termine, ma non quella a breve termine, che viene rilevata e calcolata dai tracciati computerizzati.
Una buona variabilità è indice di buona ossigenazione dei **centri nervosi** (cervello).
Rappresenta l'espressione delle continue e fisiologiche oscillazioni della frequenza cardiaca del feto, in risposta al complesso di stimoli che raggiungono il cuore.
Essa è il bilancio nel breve periodo dell'azione antagonista e simultanea sul cuore fetale delle due sezioni del sistema nervoso autonomo, quella ortosimpatica con effetto stimolante (cronotropo positivo) e quella parasimpatica con effetto depressivo (cronotropo negativo).
In condizioni di normale apporto di ossigeno al cervello, la variabilità della frequenza cardiaca fetale (FCF) rimane all'interno del range di normalità, fluttuando fisiologicamente tra brevi segmenti di tempo con valori ai limiti inferiori e brevi segmenti di tempo con valori ai limiti superiori di questo intervallo (cycling).

Cycling → alternanza di periodi di variabilità normale (5-25 bpm) e variabilità ridotta (<5 bpm) della FCF nell'ambito di un intervallo temporale inferiore ai 50 minuti. È un'assoluta certezza di benessere fetale.
Esprime la fisiologica transizione tra i vari stati comportamentali del feto (sonno profondo, sonno attivo, veglia) ed è una caratteristica tipicamente riscontrata nei feti neurologicamente intatti, a termine o presso il termine di gravidanza.
Una variabilità e un cycling normale testimoniano l'assenza di ipossia o acidosi cerebrale ed in linea di massima l'integrità anatomo-funzionale del SNC.

ACCELERAZIONI

Incrementi transitori e rapidi della frequenza cardiaca fetale di base (raggiungimento del picco in meno di 30 secondi). Ampiezza di almeno 12 bpm e di una durata di almeno 15 secondi.

Le accelerazioni coincidono perlopiù con i movimenti muscolari del feto e sono quindi manifestazione di un feto neurologicamente integro e responsivo agli stimoli, che dispone di una quantità di ossigeno sufficiente, al punto da poterne destinare una quota ad attività non essenziali.

DECELERAZIONI

Diminuzioni transitorie/intermittenti della frequenza cardiaca di base di almeno 15 bpm e della durata di almeno 15 secondi.
Sono la risposta riflessa del feto a condizioni di stress ipossico eventualmente (ma non necessariamente) associato a fenomeni meccanici (compressione della testa o del cordone ombelicale).
La decelerazione ha la finalità di diminuire il consumo globale di ossigeno, migliorare la performance cardiaca e incrementare il flusso di sangue attraverso le coronarie al fine di proteggere il miocardio.

La **classificazione** delle decelerazioni a 3 categorie non riesce a pieno a standardizzare il linguaggio.
Solamente la classificazione di tracciato "normale" e della linea di base possiede un'ottima concordanza inter-osservatore tra le varie classificazioni.
La concordanza più scarsa si ha proprio con la classificazione delle decelerazioni, soprattutto quelle "variabili". In generale, il Sistema di classificazione FIGO 2015 è considerato quello più facile da utilizzare secondo gli osservatori (61.9%).

Tabella 6.1. Classificazione delle decelerazioni rilevabili sul tracciato CTG sulla base della morfologia e del rapporto temporale con le contrazioni

Decelerazioni precoci	• aspetto uniforme • rapida discesa (raggiungimento del nadir in meno di 30 secondi) e altrettanto rapido ritorno alla linea di base; • solitamente (ma non necessariamente) poco profonde • breve durata • variabilità conservata all'interno della decelerazione • coincidenti con la contrazione	
Decelerazioni variabili	• aspetto eterogeneo • rapporto incostante con le contrazioni uterine. • profondità e durata variabile • buona variabilità all'interno della decelerazione	**Tipiche (tutte le seguenti)** • durata <60 secondi; • piccolo e breve aumento della FCF ("spalla") prima della decelerazione; • rapida discesa della FCF (<30 secondi); • rapida risalita della FCF (<30 secondi); • piccolo e breve aumento della FCF (seconda "spalla") dopo la decelerazione; • ritorno della FCF alla linea di base dopo la decelerazione **Atipiche (una o più tra le seguenti)** • durata >60 secondi; • assenza delle "spalle" iniziali e finali; • variabilità intra-decelerazione ridotta; • aspetto bifasico (a W); • caduta della FCF dalla linea di base >60 bpm; • ritorno ad una linea di base più alta di quella precedente, anche detto "overshoot"
Decelerazioni tardive	• aspetto uniforme a cucchiaio • inizio circa 20 secondi dopo l'inizio della contrazione, nadir dopo il picco e ritorno alla linea di base dopo la fine della contrazione; • graduale discesa e altrettanto graduale ritorno alla linea di base (tempo compreso tra inizio della decelerazione e nadir e tra nadir e fine della decelerazione>trenta secondi • possibile riduzione della variabilità all'interno della decelerazione	

copyright Nuova Libraria 2022

Classificazione SIGO:

Tabella 1. Criteri di classificazione dei CTG, interpretazione e gestione clinica raccomandata. La presenza di accelerazioni indica l'assenza di ipossia/acidosi fetale ma la loro assenza durante il travaglio è di incerto significato.

	TIPO 1	TIPO 2	TIPO 3
Linea di base	110-160 bpm	Mancanza di almeno una delle caratteristiche di normalità, ma assenza di segni patologici	< 100 bpm
Variabilità	5-25 bpm		Ridotta variabilità per >50 min *2, aumentata variabilità per >30 min, o pattern sinusoidale per > 30 min
Decelerazioni	Assenza di decelerazioni ripetitive*1		Decelerazioni ripetitive* tardive o prolungate che si verificano per un tempo >30 min, o >20 min in caso di ridotta variabilità; oppure una decelerazione prolungata >5 min
Interpretazione	Assenza di ipossia/acidosi fetale	Bassa probabilità di ipossia(/acidosi) fetale	Possibilità di ipossia (/acidosi) fetale
Gestione clinica	Nessun intervento necessario a migliorare lo stato di ossigenazione fetale	Intervento volto a correggere le cause reversibili di ipossia/acidosi qualora identificate; stretto monitoraggio o metodiche aggiuntive di valutazione dello stato di ossigenazione fetale se disponibili (cfr. Cap. 5)	Intervento immediato volto a correggere le cause reversibili, metodiche aggiuntive per valutare lo stato di ossigenazione fetale (cfr. Cap. 4), o se questo non è possibile, espletamento del parto in tempi brevi. In acuto (prolasso di funicolo, rottura uterina, distacco di placenta) immediato espletamento del parto

*1 Le decelerazioni si definiscono ripetitive quando sono associate a più del 50% delle contrazioni uterine[23]. Si ricordi che in presenza di decelerazioni precoci anche ripetitive il tracciato è da considerarsi di tipo 1.

*2 Si ricorda che durante la notte si può osservare una variabilità ridotta >50 minuti senza che questa sia espressione di patologia fetale. Nei casi dubbi, la comparsa di accelerazioni dopo stimolazione dello scalpo fetale è un elemento rassicurante che può aiutare la diagnosi differenziale tra sonno e stato di ipossia/acidosi (vedi cap. "Metodiche aggiuntive").

Il prerequisito essenziale del monitoraggio fetale in travaglio è oramai rappresentato da una migliore conoscenza della **fisiopatologia della risposta fetale** alla progressiva riduzione dell'ossigenazione durante il travaglio.
Non più una "valutazione statica" degli ultimi 15-30 minuti di registrazione della FCF ma una "**valutazione longitudinale**" delle risposte adattive del feto in corso di travaglio di parto che passa da uno stato di compenso ad uno di deterioramento delle riserve fino allo scompenso.

Lezione 2 (Politi)

RISPOSTA FETALE ALLO STESS IPOSSICO

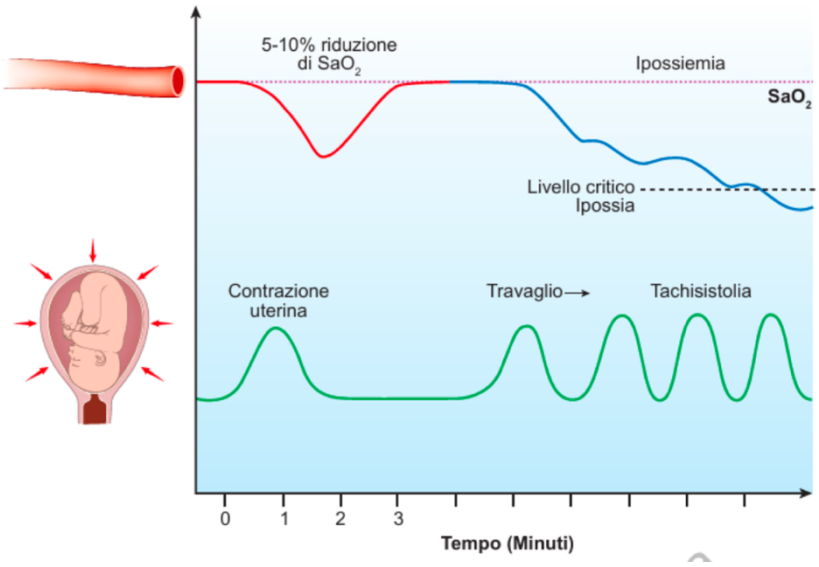
L'ipossia intrapartum dipende da una riduzione relativa dell'apporto di sangue al feto attraverso la placenta e questa inadeguatezza funzionale della placenta può a sua volta essere causata da una compromissione o del versante materno o del versante fetale o dell'interfaccia di scambio madre-feto.
Durante il **travaglio di parto**, l'elemento cruciale è rappresentato dalla **capacità del feto di adattarsi** alle intermittenti interruzioni degli scambi gassosi e di compensare gli stimoli ipossici più o meno lunghi cui è ripetutamente esposto durante il parto; se gli stimoli ipossici diventano progressivamente più severi, frequenti o prolungati il feto perde la capacità di proteggersi con i suoi meccanismi di risposta e va incontro a una grave compromissione del suo stato di omeostasi e benessere.

I feti sani possiedono straordinarie capacità di adattamento che consentono loro di gestire al meglio lo stress ipossico del travaglio di parto: il **feto non gioca infatti un ruolo "passivo"** durante il parto, ma mette in atto risposte finalistiche che gli consentono di tollerare per ore riduzioni moderate e continuative dell'apporto di ossigeno senza subire danni permanenti.
Di fronte al manifestarsi dello stress ipossico durante il travaglio di parto il feto è dunque in grado di attivare una serie di meccanismi adattivi allo scopo di mantenere un livello ottimale di ossigenazione e **tutelare l'integrità funzionale dei suoi organi vitali, primariamente il cuore e l'encefalo.**

Durante il travaglio di parto, si assiste ad una **riduzione intermittente dell'apporto di ossigeno** al feto dovuta principalmente ai seguenti fattori:

- **contrazioni uterine** che comprimono le arterie spirali localizzate nello spessore del miometrio con conseguente ostruzione meccanica al flusso utero-placentare;
- **compressione dei vasi del cordone ombelicale**, con ostacolo alla circolazione fetale da e verso la placenta;
- in particolare, nel II stadio di travaglio, **aumento della pressione intra-amniotica** che si contrappone alla distribuzione centripeta del sangue materno verso gli SIV;
- esclusivamente nel II stadio di travaglio, le ripetute **manovre di Valsalva** dovute alle spinte materne e il ridotto ritorno venoso per l'aumentata pressione intratoracica che riducono la gittata cardiaca e quindi la riduzione della perfusione utero-placentare.

Deve esserci uno stress ipossico in travaglio, con continue decelerazioni; se il feto smette di decelerare improvvisamente, significa che è in asistolia e si sta rilevando la frequenza materna.



Le principali **risposte fetali all'ipossia** sono realizzate attraverso **riflessi nervosi autonomici e risposte ormonali**. Queste risposte neuro-ormonali vengono avviate con modalità e latenza differenti a seconda che l'ipossia si sviluppi acutamente o gradualmente.
Esse agiscono soprattutto sulla:

- regolazione della **frequenza cardiaca fetale** (FCF) e sul controllo della **pressione arteriosa**
- **ridistribuzione distrettuale dell'output cardiaco agli organi vitali** ("centralizzazione del circolo")
- modificazioni del **metabolismo cellulare** (passaggio dal metabolismo aerobico a quello anaerobico prima negli organi periferici e successivamente negli organi centrali)
- **modificazioni status comportamentale** (cessazione dei movimenti fetali non essenziali).

La **regolazione riflessa della pressione sanguigna e della FCF** dipendono dall'integrità anatomo-funzionale:

- dei **centri cardio-regolatori centrali** (nel tronco encefalico, nell'ipotalamo posteriore e nel bulbo);
- delle **strutture neuro-endocrine periferiche** (chemo e barocettori, fibre del sistema nervoso autonomo, ghiandole surrenali).

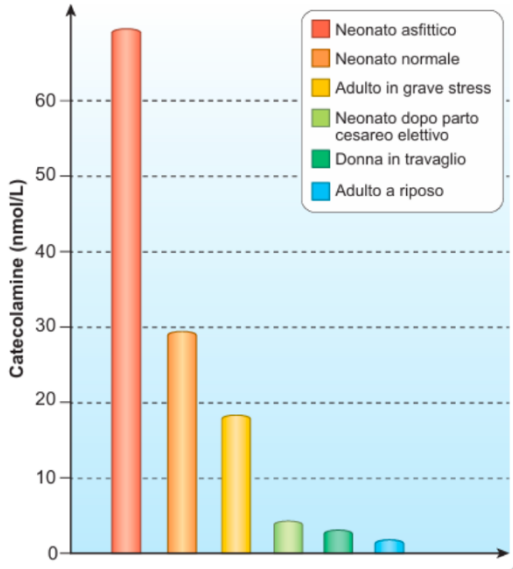


Fig. 3.5. Entità del rilascio di catecolamine in condizioni ambientali differenti. Da notare che i valori più alti vengono registrati nel neonato asfittico e che anche un neonato ben ossigenato, in ragione dello stress ipossico del travaglio di parto, raggiunge livelli significativamente più alti di quelli osservati nell'adulto gravemente stressato.

La quantità di **catecolamine** (ormoni dello stress) a cui il feto è sottoposto nella vita intrauterina durante il travaglio non sarà mai raggiunta durante la vita adulta.
←

FASI RISPOSTA FETALE ALL'IPOSSIA:

Fase iniziale della risposta compensata:

- Diminuzione del lavoro cardiaco
- Risposta catecolaminica iniziale
- Diminuzione globale del consumo di ossigeno

Fase avanzata della risposta compensata:

- Risposta catecolaminica tardiva (periferica e centrale)

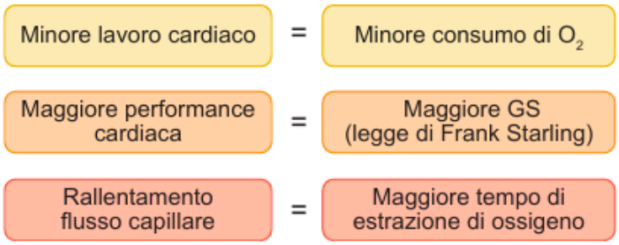
Risposta scompensata:

- Encefalo
- Cuore

FASE INIZIALE DELLA RISPOSTA COMPENSATA

1. **Riduzione del lavoro del cuore**

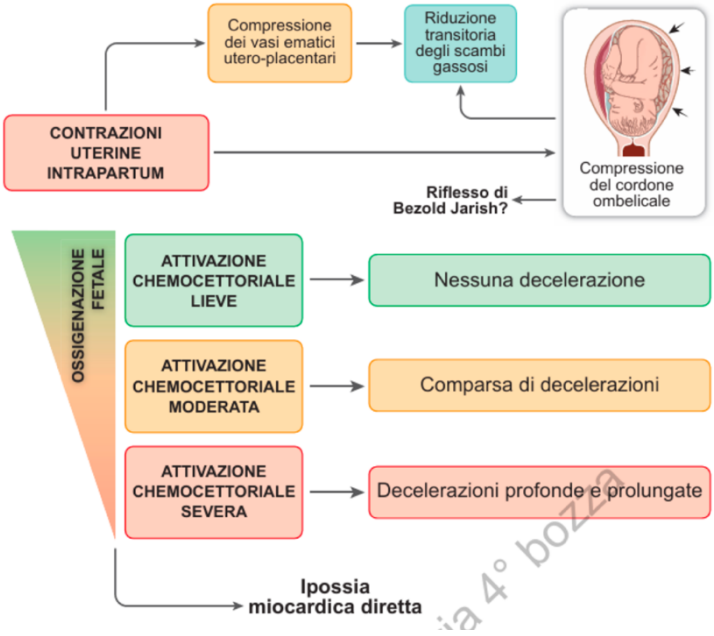
Diminuzione intermittente della FCF (decelerazione): permette di ridurre il lavoro cardiaco (per mantenere un bilancio energetico positivo) e di aumentare il tempo di diastole (e quindi della perfusione coronarica).


Minore lavoro cardiaco = Minore consumo di O_2
Maggiore performance cardiaca = Maggiore GS (legge di Frank Starling)
Rallentamento flusso capillare = Maggiore tempo di estrazione di ossigeno

Legge di Frank Starling → se le fibre muscolari si distendono di più hanno una forza contrattile maggiore. Quindi, il cuore, battendo di meno, sta più tempo in diastole e quando arriva la sistole si contrae con più forza.
Il sangue, scorrendo più lentamente, ha più tempo per scambiare ossigeno sia a livello dello spazio intervilloso sia a livello dei tessuti periferici.
Nonostante il battito cardiaco deceleri e il flusso del sangue rallenti, a livello cerebrale arriva più sangue; questo perché in questo momento le catecolamine sono presenti, ma non si vedono (causano tachicardia e vasocostrizione periferica, per indirizzare il poco flusso al cervello).

Fisiopatologia delle modificazioni della frequenza cardiaca fetale durante il travaglio:

- Decelerazioni compressive barocettoriali
- Decelerazioni ipossiche chemocettoriali
- Decelerazione mista (chemocettoriale + barocettoriale)
- Decelerazione mista da compressione del cordone
- Decelerazione mista da compressione della testa fetale
- Fisiopatologia delle alterazioni della variabilità



Il **chemocettore** è come un pulsante, si attiva in base all'intensità, frequenza e durata dello stimolo, ovvero lo stress ipossico. Si può attivare in maniera forte, media e debole.

a 4° bozza

Le **decelerazioni tardive**, in cui la variabilità è ridotta, sono le più pericolose: sono dovute ad una severa acidosi, quindi sono segno di un grave accumulo di acidi nel feto.

N.B. La linea di base della frequenza cardiaca ci dice che l'organo centrale ben ossigenato è il cuore, mentre una buona variabilità indica che è ben ossigenato il cervello.

2. **Risposta catecolaminica iniziale**

Si ha un aumento del tono arteriolare e mantenimento della pressione arteriosa media, ma anche una **vasocostrizione** splancnica (di tutti gli organi interni), cutanea e muscolare con **centralizzazione del circolo verso gli organi centrali** e un mantenimento della pressione di perfusione nel cuore ed encefalo.
Inoltre, si ha il **consumo delle scorte energetiche di glicogeno negli organi periferici** (fegato e muscoli scheletrici). La glicogenolisi, attivata dall'ortosimpatico, permette di mantenere la glicemia al fegato, in modo tale da portare più glucosio all'encefalo.

3. **Diminuzione globale del consumo di ossigeno**

Abbiamo una **cessazione dei movimenti muscolari attivi** non essenziali del feto e **modificazioni dello status neuro-comportamentale** dell'encefalo (High voltage/low frequency). I movimenti fetali nel tracciato si rilevano attraverso le accelerazioni.
Inoltra c'è il contenimento della temperatura corporea mediante inibizione della lipolisi ossigeno-dipendente del tessuto adiposo bruno (**Non-Shivering Thermogenesis**, produzione di calore senza brividi). → l'inibizione della termogenesi senza brividi (Non-Shivering Thermogenesis) è un processo che avviene a livello del tessuto adiposo bruno, localizzato prevalentemente nel collo e nelle spalle. La produzione di calore da parte del tessuto adiposo bruno dipende dalla lipolisi ossigeno-dipendente degli acidi grassi. Poiché questo meccanismo richiede un adeguato apporto di ossigeno, in condizioni di ipossia fetale la sua attivazione risulterebbe metabolicamente dispendiosa. Di conseguenza, il feto riduce l'attività del tessuto adiposo bruno, limitando l'ossidazione degli acidi grassi e la produzione di calore.

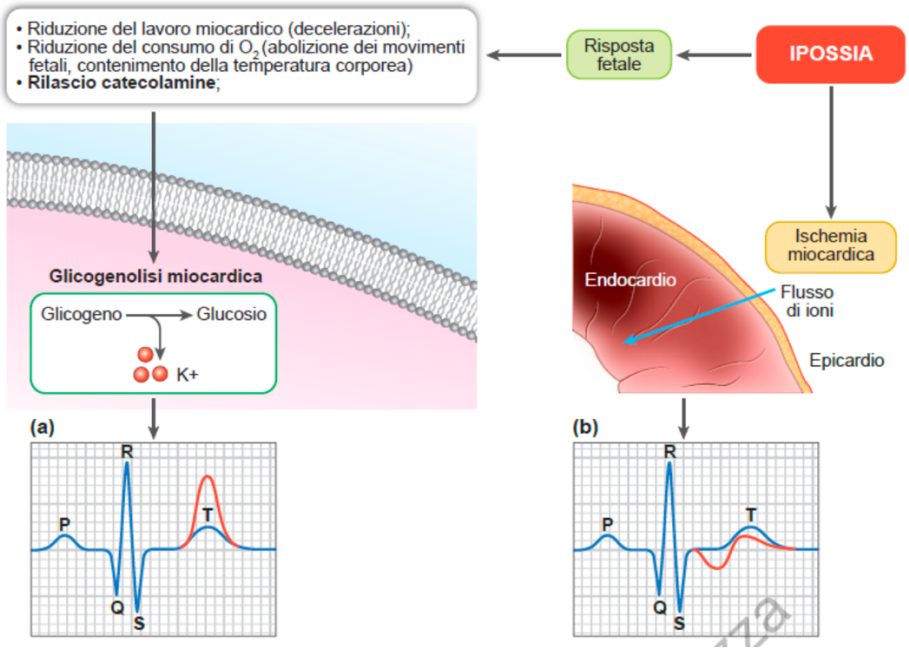
FASE AVANZATA DELLA RISPOSTA COMPENSATA

L'ulteriore aumento della concentrazione delle catecolamine è finalizzato a preservare il feto dal danno d'organo, che fa seguito all'ipossia intrauterina severa.

1. **Tachicardia fetale** → incrementa l'apporto di ossigeno ai tessuti nell'unità di tempo per saldare il debito energetico accumulatosi durante la decelerazione; «wash out» placentare dei cataboliti e CO2 accumulatesi
2. **Glicogenolisi centrale miocardica** → consumo della c.d. «riserve anaerobiche fetali» rappresentate dai depositi di glicogeno intracardiaci.

STAN → "ECG fetale".
Il processo di glicogenolisi comporta un aumento della concentrazione intracellulare di potassio, che altera la fase di ripolarizzazione cardiaca. Sul tracciato elettrocardiografico tali modificazioni si manifestano come onde T più alte e appuntite, espressione di una risposta adattativa ancora compensata.
Se l'ipossia persiste o si aggrava, i meccanismi di compenso diventano insufficienti e si instaura una vera e propria ischemia miocardica. In questa fase si crea una differenza di potenziale elettrico tra l'epicardio, relativamente non ischemico, e l'endocardio ischemico. Tale differenza genera una corrente di lesione che viene registrata sull'elettrocardiogramma come un sottoslivellamento del tratto ST, indicativo di sofferenza miocardica fetale più avanzata.

In sintesi, durante l'ipossia intrapartum le onde T alte rappresentano un segno di compenso metabolico del cuore fetale, mentre il sottoslivellamento del tratto ST indica il passaggio a una condizione di ischemia miocardica e di maggiore compromissione fetale.



RISPOSTA SCOMPENSATA

Quando lo stress ipossico intrapartum per intensità e durata sovrasta le sue difese, il feto esaurisce la capacità di proteggere gli organi nobili e si viene a realizzare un fanno clinico di entità variabile che interessa in sequenza progressiva il cervello e il cuore.

1. **Encefalo:**
    a. **Brain sparing effect** (vasocostrizione centripeta); il feto è costretto a scegliere, riduce la vasocostrizione ai neuroni periferici per mantenere il sangue all'interno del cervello, nel quale abbiamo i centri cardiorespiratori (se muoiono i neuroni che controllano il ritmo cardiaco e il respiro, muore l'organismo)
    b. Ipoperfusione, ischemia e ipossia = **Distonia neurovegetativa** dei centri regolatori cardiocircolatori del tronco encefalico a livello bulbo-pontino
    c. **Modificazioni della variabilità**: una variabilità ridotta indica una sofferenza dell'encefalo, mentre una variabilità eccessivamente aumentata indica una iperattività dell'encefalo, tipica del periodo espulsivo (il simpatico e il parasimpatico vanno in conflitto e non sono coordinati). In travaglio attivo il simpatico cessa di agire sulla regolazione della variabilità ed è esclusivamente compito del parasimpatico regolare la frequenza cardiaca, attraverso numerosi riflessi.

2. **Cuore**
    a. **Compromissione della capacità contrattile dei cardiomiociti** (aumento di acido lattico, da parte del metabolismo anaerobico, derivante dall'utilizzo inefficacie delle riserve anaerobiche; aumento di potassio)
    b. **Instabilità della linea di base**
    c. **Bradicardia a scalini**

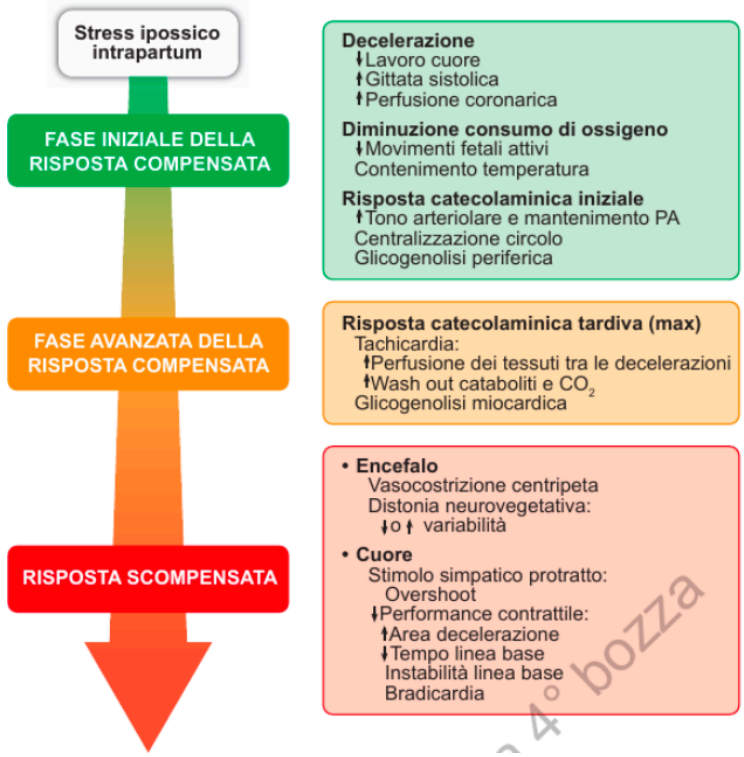
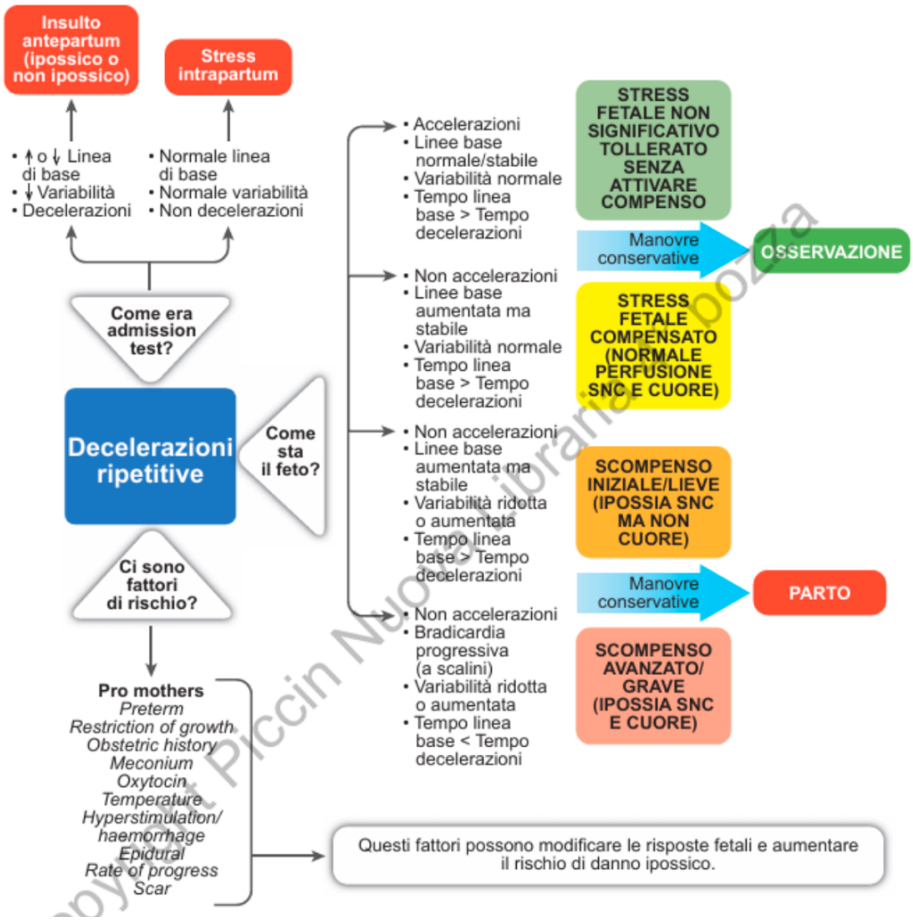


Diagramma riassuntivo sull'inquadramento e gestione clinica di un tracciato intrapartum con decelerazioni ripetitive (stress ipossico)

(guardatevelo perché l'ha spiegato, leggendolo, due volte)



Copyright Piccin Nuova Libraria 4° bozza

Lezione 3 (Politi)

INTERPRETAZIONE FISIOPATOLOGICA DEI QUADRI DI IPOSSIA

La cardiotocografia intrapartum è una metodica indiretta per la valutazione del benessere fetale (precisamente lo stato di ossigenazione fetale).
Da quando è stata introdotta, però, sono aumentati i parti operativi e i tagli cesarei, mentre l'incidenza di danni cerebrali fetali è rimasta pressoché la stessa.

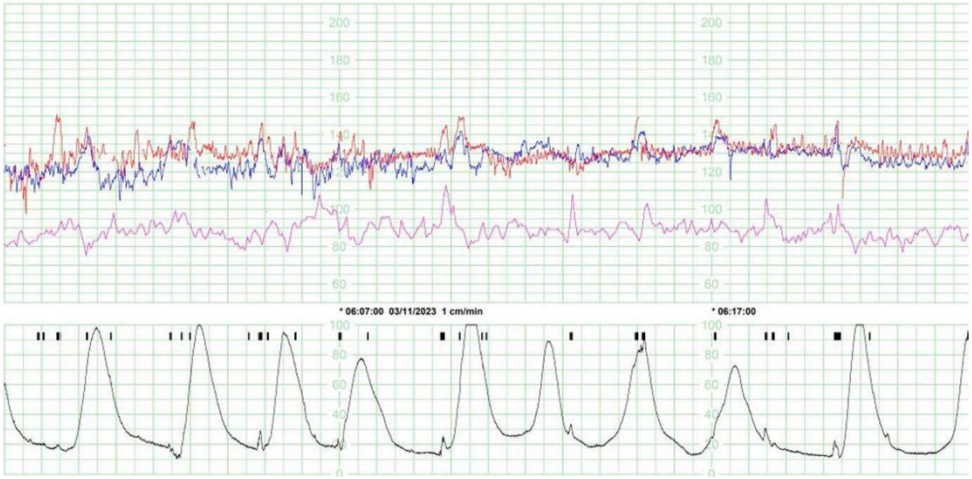
Prima dell'interpretazione fisiopatologica si faceva un'interpretazione visiva della cardiotocografia. Non è più una valutazione statica del tracciato, ma una valutazione longitudinale, nella quale si deve tenere conto del tracciato nella sua interezza.
Quindi, valutare longitudinalmente un tracciato permette di capire meglio se il feto andrà incontro ad un danno.
Se si studiano gli ultimi 90 minuti di tracciato, si possono andare ad individuare i rischi di ipotermia (se la temperatura è più bassa, l'attività metabolica è minore e si riduce il danno neurologico).

PARAMETRI DI VALUTAZIONE DEL CTG
L'analisi del tracciato cardiotocografico prevede lo studio delle caratteristiche della frequenza cardiaca fetale (linea di base, variabilità, accelerazioni e decelerazioni) e dell'attività contrattile uterina.
Sulla base di questi elementi, tenendo conto dell'anamnesi della paziente e del contesto clinico, è possibile fare una valutazione complessiva dello stato di benessere del feto e della sua tolleranza al travaglio di parto.

I due obiettivi primari del CTG:
1. Vedere quali non sono adeguati ed intervenire con manovre conservative
2. Riconoscere quali sono adeguati, per continuare con un'assistenza fisiologica ed evitare interventi non necessari

Manovre conservative:
- Evitare le spinte (una spinta e una sfiatata, una spinta e due "non spinte")
- Cambio di posizione della donna
- Infusione di liquidi (per diluire l'ossitocina o per aumentare la pressione dello spazio intervilloso)

Tracciato gravidanza gemellare → nonostante le contrazioni regolari, i feti non decelerano mai, in quanto i chemocettori non ricevono uno stimolo abbastanza forte o i feti hanno una buona riserva.



IPOSSIA CRONICA

Nella checklist dobbiamo andare a vedere le decelerazioni, ma che il cycling, ovvero l'alternanza del ciclo sonno-veglia. Se ce l'abbiamo, vuol dire che il feto è neurologicamente sano.
Invece, se c'è un'ipossia cronica, data da riduzione della variabilità, linea di base più alta rispetto al normale e all'epoca gestazionale, assenza di cycling, il danno neurologico probabilmente è già istaurato.
Ciò che si può fare a questo punto è evitare lo stress ipossico sovraimposto.

Gestione

In presenza di persistente riduzione della variabilità e mancanza di cycling e accelerazioni ma in assenza di decelerazioni e linea di base nei range di normalità:

- dopo 20 minuti dall'inizio del tracciato CTG:
  - esaminare contesto clinico (ad esempio anamnesi di feto con restrizione di crescita, ridotta percezione dei movimenti fetali da ore o giorni) ed eseguire controllo ecografico (profilo biofisico, eventuale Doppler ombelicale);
  - infondere liquidi ev (ad esempio soluzione glucosalina per risolvere ipovariabilità che dipenda da ipoglicemia materna);
  - eseguire test di Clark (in corso di visita vaginale toccare gentilmente ma ripetutamente l'estremo cefalico per circa 15 secondi: se il feto ha ancora una discreta riserva reagirà con un'accelerazione).
- Dopo 50 minuti se il tracciato CTG permane silente dall'inizio dell'admission test e non si sono verificate modifiche nonostante l'applicazione delle manovre conservative sopra descritte:
  - espletare il parto.

In presenza di persistente riduzione della variabilità associata a decelerazioni fin dall'inizio della registrazione cardiotocografica o in presenza di una linea di base aumentata o ai limiti superiori della normalità:

- dopo 20 minuti dall'inizio del tracciato CTG:
  - esaminare il contesto clinico (ad esempio anamnesi di feto con restrizione di crescita, perdite ematiche vaginali) ed eseguire controllo ecografico (es profilo biofisico, eventuale Doppler ombelicale);
  - infondere soluzione salina per tentare di correggere ipovariabiltà /tachicardia che dipenda da disidratazione materna;
  - se non si registra un miglioramento delle caratteristiche del CTG valutare in tempi rapidi l'espletamento del parto, anche prima dei 50 minuti (un tracciato silente/ipovariabile se la frequenza cardiaca fetale è aumentata non è compatibile con una fase di sonno profondo).

È importante considerare tutte le possibili cause di riduzione della variabilità alla CTG, che devono essere poste in diagnosi differenziale con la presenza di ipossia antepartum:

- infezioni;
- febbre materna;
- stato di sonno profondo del feto (non superiore a 50 minuti);
- recente somministrazione di corticosteroidi;
- assunzione cronica di farmaci che deprimono il sistema nervoso centrale (benzodiazepine, oppioidi, anticonvulsivanti).

Nuova Libraria 4ª bozza

IPOSSIA ACUTA → decelerazione prolungata che dura per più di 5 minuti o per più di 3 minuti se associata a una ridotta variabilità all'interno della decelerazione. Si inizia a parlare di bradicardia quando la FCF scende sotto 80bpm per più di 10 minuti.

In questi casi abbiamo una riduzione rapida del pH fetale → 0,01/min durante la decelerazione

Cause irreversibili (eventi sentinella) → sono rare, quindi esclusi questi è più probabili che ci siano cause reversibili

Tabella 9.2. Cause reversibili ed irreversibili di ipossia acuta[11]

Cause irreversibili	• Distacco di placenta • Prolasso di funicolo • Rottura d'utero • Emorragia feto-materna acuta • Corionamnionite in stato terminale e SIRS • Rottura di pseudoaneurisma dell'arteria uterina • Rottura di varici uterine • Rottura di vasa previa
Cause reversibili	• Iperstimolazione uterina (da ossitocina/prostaglandine) • Ipotensione materna (da posizione supina prolungata o analgesia epidurale) • Compressione cordonale (da posizione materna) • Ipotermia materna • Ipoglicemia materna • Manovra di versione cefalica

Una decelerazione è patologica se dura più di 5 minuti (CTG di tipo 3); invece, dal punto di vista fisiopatologico, se dura più di 3 minuti non è dovuta solo dalla stimolazione dei chemocettori, ma anche da una ischemia miopatica.

Andando sempre a valutare la variabilità, per la gestione delle decelerazioni prolungate bisogna mettere in pratica la **regola del "3, 6, 9, 12, 15"** ("tabellina del 3"):

- A 3 minuti bisogna chiedere aiuto e fare subito una valutazione clinica per escludere cause irreversibili come distacco di placenta, prolasso del cordone ombelicale o rottura d'utero. Nello stesso momento si devono correggere le cause potenzialmente reversibili, come ipotensione materna, compressione persistente del cordone, ipertono uterino o iperstimolazione.
- A 6 minuti si continua con le manovre di rianimazione intrauterina per migliorare l'ossigenazione fetale, perché circa il 90% delle decelerazioni prolungate torna al tracciato basale normale se non ci sono cause irreversibili.
- A 9 minuti è indicato il trasferimento in sala operatoria, dato che ci si aspetta che circa il 95% delle decelerazioni si risolva entro questo tempo.
- A 12 minuti si rivaluta l'intero quadro clinico direttamente in sala operatoria, inclusa la valutazione della frequenza cardiaca fetale per confermare il recupero. Se dalla valutazione risulta necessario un parto urgente, si procede con l'anestesia.
- A 15 minuti si deve iniziare il parto operativo d'emergenza, scegliendo la modalità più rapida e sicura.

IPOSSIA SUBACUTA

- Presenza di decelerazioni ripetitive progressivamente più profonde e più ampie
- Il feto passa più tempo in decelerazione che alla linea di base
- Linea di base della FCF compresa nel range di normalità: a causa della severità e della velocità di progressione dell'ipossia, il feto non è in grado e non ha il tempo di aumentare compensatoriamente la frequenza cardiaca nell'intervallo tra una decelerazione e l'altra
- Tipico dell'infusione ossitocica e del periodo espulsivo
- Riduzione del pH fetale di 0,01 ogni 2-3 min

Tabella 9.3. Caratteristiche cardiotocografiche e gestione clinica dell'ipossia subacuta

IPOSSIA SUBACUTA	Maggior tempo speso in decelerazione che in linea di base	**Primo stadio del travaglio** • Rimuovere prostaglandine/stop infusione ossitocina • Se No miglioramenti → tocolisi • Se No miglioramenti entro 10-15 minuti → rivaluta ed eventuale parto immediato
	Può essere associata con linea base ad aumentata variabilità (Zig Zag pattern)	**Secondo stadio del travaglio** • Stop spinte materne attive • Se No miglioramento considerare parto operativo se possibile • Tocolisi se parto operativo non fattibile e poi se quadro persiste eventuale taglio cesareo

Tocolisi = insieme dei trattamenti farmacologici usati per inibire o rallentare le contrazioni uterine, per ritardare il parto.

Zig zag pattern = tracciato saltatorio, aumentata variabilità (>25 bpm) con durata > 1 min (spesso 2-3 minuti, per 30 minuti non esiste in natura), con oscillazioni rapide ed irregolari. È dovuto ad una

grave ipoperfusione, ipossia cerebrale, tale per cui simpatico e parasimpatico entrano in conflitto e non si coordinano.

In questi casi la comunicazione tra gli operatori è fondamentale, perché purtroppo si è visto che tanti danni neonatali sono dovuti proprio ad una scarsa comunicazione, ma anche ad una incapacità di interazione con le donne.

IPOSSIA LENTAMENTE PROGRESSIVA

Se ho uno stimolo ipossico costante, osserverò nel tracciato una serie di modificazioni prevedibili, che bisognerebbe evitare.

Tabella 9.4. Sequenza di modificazioni osservate al monitoraggio CTG e meccanismo fisiopatologico sottostante nei casi di ipossia lentamente progressiva: queste alterazioni del tracciato sono efficacemente sintetizzabili nell'acronimo "**ABCDE**

Cambiamenti CTG	Meccanismo
Comparsa di decelerazioni (che diventano progressivamente più ampie e profonde al peggioramento dell'ipossia)	Quando l'apporto di ossigeno è interrotto in maniera intermittente, si sviluppa una risposta fetale volta a mantenere un'adeguata funzionalità cardiaca ed il corretto equilibrio energetico
A = loss of accelerations scomparsa di accelerazioni	Abolizione dei movimenti muscolari attivi per ridurre ulteriormente li consumo di ossigeno ed assicurare un continuo apporto energetico agli organi essenziali
B = baseline heart rate Increases aumento della linea di base	Rilascio di catecolamine per aumentare la frequenza cardiaca tra le decelerazioni, al fine di perfondere gli organi essenziali ed aumentare il ricambio di ossigeno e nutrienti a livello placentare
C = compensated stress response stress ipossico compensato	Ulteriore rilascio di catecolamine per aumentare la perfusione tissutale (redistribuzione), al fine di mantenere il metabolismo aerobico degli organi essenziali
D = decompensation stress ipossico non compensato	Aumento/riduzione della variabilità della frequenza cardiaca fetale (ipossia/acidosi del SNC) e/o instabilità della linea di base (acidosi miocardica)

N.B. I feti in posizione posteriore decelerano di più: uno dei motivi è che quando il feto scende nel canale del parto, gli occhi, essendo verso l'alto, tendono ad impattare contro la sinfisi, producendo probabilmente uno stimolo baro e chemocettoriale (decelerazione su stimolo meccanico, meno preoccupante di uno stimolo ipossico, ma comunque a furia di decelerare aumenta il debito di ossigeno).

A livello del tracciato mi accorgo di uno scompenso cardiaco con una linea di base instabile, che comincia a fluttuare anche fuori dalla contrazione o addirittura si arriva ad una bradicardia a scalini terminale.

Tabella 9.5. Caratteristiche cardiotocografiche e gestione clinica delle diverse fasi dell'ipossia lentamente progressiva

IPOSSIA LENTAMENTE PROGRESSIVA	**Compensata**	• Risponde alle manovre conservative • Valutazione ogni 30-60 minuti per valutare l'andamento dell'ipossia ed eventuali interventi
	Aumento della linea di base (normale variabilità e linea di base stabile), preceduta da decelerazioni ripetitive e scomparsa delle accelerazioni	
	Scompensata	• Necessità di interventi urgenti per bloccare o rallentare lo stress ipossico (stop ossitocina, tocolisi, etc..) • In caso di mancato miglioramento delle caratteristiche CTG entro 15 mins: espletamento del parto
	• Ridotta o aumentata variabilità • Maggior tempo trascorso in decelerazione, che alla linea di base	
	Bradicardia scalini	• Espletamento immediato del parto

Copyright Ricordi Nuova

L'ipossia fetale a lenta progressione è una condizione in cui la riduzione dell'ossigenazione del feto si sviluppa gradualmente nel tempo, determinando modificazioni progressive del tracciato cardiotocografico (CTG). Questo processo si articola in diverse fasi: compensata, scompensata e, nei casi più gravi, bradicardia terminale a scalini.
Nella **fase compensata**, il feto riesce ancora ad adattarsi allo stress ipossico attraverso meccanismi di compenso cardiovascolare. Dal punto di vista cardiotocografico si osserva un aumento della linea di base della frequenza cardiaca fetale, con variabilità ancora normale e linea stabile. Sono presenti decelerazioni ripetitive e si nota la scomparsa delle accelerazioni. Tuttavia, il tempo trascorso tra una decelerazione e l'altra è maggiore rispetto al tempo passato in decelerazione, segno che il feto mantiene ancora una capacità di recupero. In questa fase la situazione è generalmente reversibile e risponde a manovre conservative. È necessario effettuare una rivalutazione ogni 30–60 minuti, considerando anche il contesto clinico generale, come la riserva placentare, lo stadio del travaglio, l'eventuale presenza di meconio o di infezioni come la **corioamnionite**.
Se l'ipossia persiste o peggiora, si entra nella **fase scompensata**. In questa fase i meccanismi di compenso iniziano a fallire. Il tracciato mostra una variabilità ridotta oppure patologicamente aumentata (pattern a zig-zag), decelerazioni ripetitive e un aumento della linea di base. Un segno importante è che il tempo trascorso in decelerazione diventa maggiore rispetto al tempo sulla linea di base. Può comparire un declino progressivo della frequenza cardiaca fetale, talvolta descritto come **pattern "a scalini".** La condizione è instabile e richiede un intervento urgente per ridurre lo stress ipossico: sospensione dell'ossitocina, eventuale tocolisi o rimozione di prostaglandine. Se entro circa 15 minuti non si osserva un miglioramento del tracciato, con ripristino di una linea di base stabile e di una variabilità normale, è indicato l'espletamento del parto.
La fase più grave è rappresentata dalla bradicardia progressiva a scalini, caratterizzata da un deterioramento continuo e marcato della frequenza cardiaca fetale. In questo caso è necessario procedere all'espletamento immediato del parto, poiché il rischio di danno ipossico è elevato.

(guardate nella terza presentazione da slide 34 a 37 per esempi di tracciati nelle varie fasi)

Ovviamente, bisogna evitare di arrivare allo stato di scompenso con acidosi cerebrale, dobbiamo saper leggere cosa ci dice il feto e agire di conseguenza per prevenire.

RUPI-L (Relative Uteroplacental Insufficiency of Labor) → è una condizione in cui il feto presenta un tracciato cardiotocografico normale in epoca antenatale, ma sviluppa alterazioni acute della frequenza cardiaca fetale con l'inizio del travaglio. Non si tratta di un'insufficienza placentare cronica evidente prima del parto, bensì di una ridotta riserva utero-placentare che diventa clinicamente significativa quando iniziano le contrazioni uterine. Dal punto di vista cardiotocografico si può osservare un improvviso aumento della linea di base della frequenza cardiaca fetale, la comparsa di un pattern a zig-zag (variabilità aumentata patologica) e un progressivo approfondimento o allargamento delle decelerazioni.

INFEZIONE INFIAMMAZIONE INTRAUTERINA IN TRAVAGLIO

Corioamnionite → infezione acuta delle membrane fetali (corion e amnios), del liquido amniotico e talvolta della placenta. Può essere correlata ad alterazione del tracciato CTG.

Tabella 13.2. Criteri clinici e laboratoristici per la diagnosi di infezione infiammazione intrauterina (triple I) in travaglio di parto

Febbre materna isolata	Singolo rilievo di temperatura materna ≥ 39 a livello orale; • o Temperatura orale materna ≥ 38°C confermata in due misurazioni a distanza di 30 min
Triple I sospetta	Febbre materna in assenza di altre cause evidenti associata ad almeno uno tra: • Tachicardia fetale >160 bpm • Conta leucocitaria materna >15000/mm³ in assenza di corticosteroide • Secrezioni purulente provenienti dalla cavità amniotica
Triple I confermata	Tutti i precedenti criteri associati a: • Colorazione di Gram positiva sul liquido amniotico prelevato con amniocentesi • Ridotti valori di glucosio o esame colturale positivo su liquido amniotico • Esame istologico placentare con segni di infezione

La febbre materna è un segno tardivo, dobbiamo essere in grado di rilevare le caratteristiche cardiotocografiche di sospetta infezione infiammazione, quali aumento della linea di base tachicardia assoluta o relativa, zig-zag pattern.

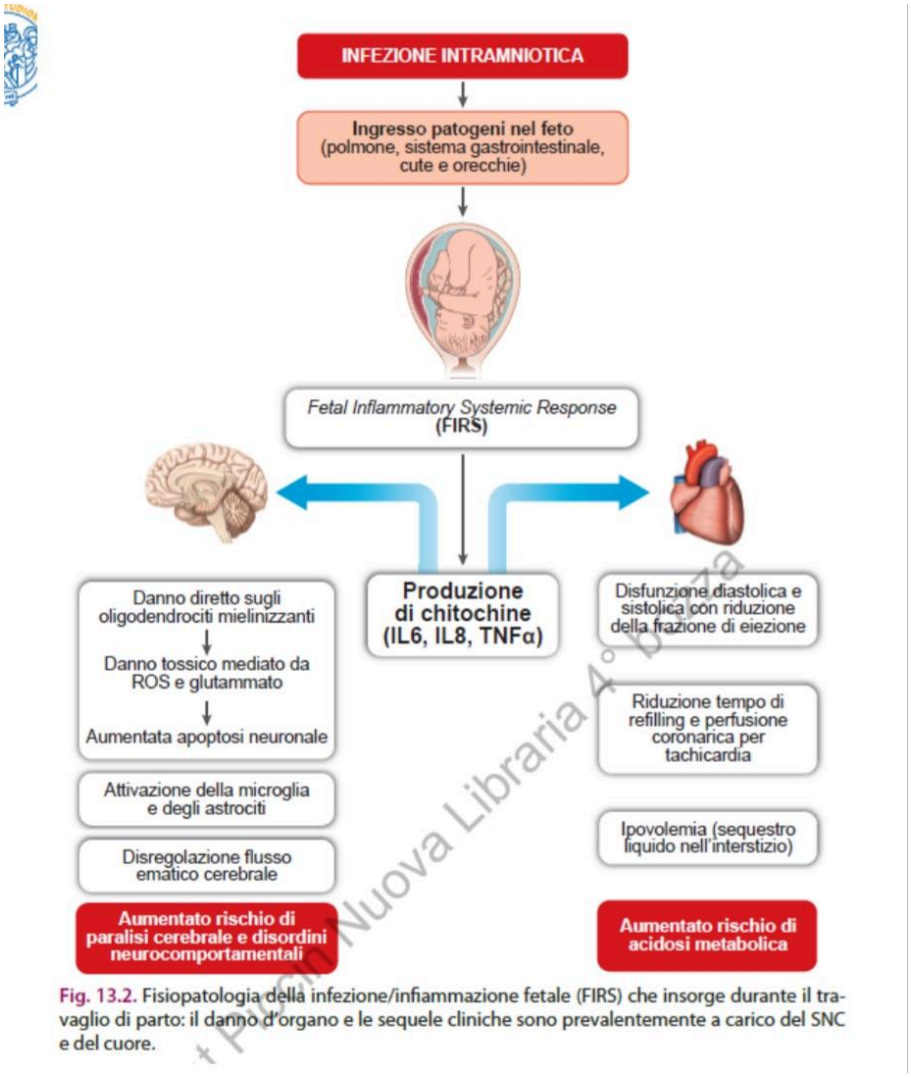
Fetal Inflammatory Response Syndrome (FIRS) → può svilupparsi in caso di corioamnionite durante il travaglio. L'ingresso dei patogeni nel liquido amniotico espone il feto attraverso polmoni, tratto gastrointestinale, cute e orecchie, attivando una risposta infiammatoria sistemica.
Il feto produce elevate quantità di citochine pro-infiammatorie, in particolare **IL-6, IL-8 e TNF-α**, che determinano effetti dannosi su più organi. A livello cerebrale, l'infiammazione provoca danno agli oligodendrociti mielinizzanti, stress ossidativo, aumento dell'apoptosi neuronale, attivazione di microglia e alterazione del flusso ematico cerebrale. Le conseguenze cliniche includono un aumentato rischio di paralisi cerebrale e disturbi neurocomportamentali.
Sul piano cardiaco si possono osservare disfunzione sistolica e diastolica, riduzione della frazione di eiezione, tachicardia e ridotta perfusione coronarica, con possibile evoluzione verso **acidosi metabolica**.
Dal punto di vista cardiotocografico, la FIRS si associa frequentemente a tachicardia fetale persistente, perdita delle accelerazioni, pattern a zig-zag o sinusoidale, riduzione della variabilità e progressivo peggioramento del tracciato. L'infiammazione può inoltre coinvolgere il compartimento materno, causando febbre e tachicardia.

L'epigenetica (stesso discorso di endocrinologia) studia i meccanismi attraverso i quali l'ambiente è in grado di modulare l'espressione dei geni senza modificare la sequenza del DNA. La gravidanza rappresenta una finestra temporale estremamente critica dal punto di vista epigenetico, poiché il feto è in una fase di rapido sviluppo cellulare, differenziazione tissutale e organizzazione dei circuiti neurobiologici. **Le condizioni patologiche materne e i fattori di rischio presenti in gravidanza determinano quindi un ambiente intrauterino alterato che può influenzare in modo duraturo la salute futura del feto.**

I figli di madri con patologie come diabete non compensato e obesità in gravidanza presentano un rischio aumentato di numerose patologie, incluse quelle neurologiche e psichiatriche. Queste condizioni materne comportano, infatti una **disregolazione degli ormoni deputati al metabolismo e al controllo della fam**e, come insulina e leptina. Il feto viene così esposto a segnali metabolici alterati in una fase in cui i sistemi neuroendocrini sono ancora in formazione. Queste patologie in gravidanza determinano, inoltre, **un'alterazione dei recettori gabaergici** → i neuroni fetali sono ancora immaturi e il GABA, in questa fase dello sviluppo, non svolge esclusivamente una funzione inibitoria, ma è fondamentale per la migrazione neuronale, la maturazione sinaptica e l'organizzazione dei circuiti cerebrali. Quindi, l'alterazione di questi recettori gabaergici determina una **programmazione anomala dei circuiti neuronali, che si associa, nel lungo termine, a un aumento del rischio di depressione, schizofrenia e disturbi del comportamento.**

Anche il **fumo materno** rappresenta un importante fattore di rischio epigenetico → i figli di madri fumatrici sono esposti a uno **stato infiammatorio cronico intrauterino, caratterizzato dall'attivazione delle citochine pro-infiammatorie.** Questa condizione favorisce **l'attivazione del sistema immunitario fetale e può condurre a danno cerebrale fino alla morte neuronale,** soprattutto in un cervello in via di sviluppo, altamente vulnerabile agli insulti infiammatori.

- In generale, **l'infiammazione intrauterina determina un DANNO DIRETTO ai neuroni immaturi e alle cellule progenitrici in via di differenziazione, compromettendo la corretta formazione delle strutture cerebrali**.
- Inoltre, si osserva un arresto della maturazione degli oligodendrociti, cellule fondamentali per la mielinizzazione delle fibre nervose. Questo porta a un **deficit di mielinizzazione,** che ha conseguenze funzionali importanti sulla trasmissione dell'impulso nervoso e sulla connettività cerebrale.
- A questo, si associa un **DANNO INDIRETTO** mediato dall'attivazione della microglia e degli astrociti. Queste cellule gliali, una volta attivate, **aumentano la produzione di citochine infiammatorie e di specie reattive dell'ossigeno (ROS), amplificando il danno neuronale e favorendo processi neurotossici.** Questo circolo vizioso infiammatorio contribuisce ulteriormente alla perdita neuronale e alla disorganizzazione dei circuiti cerebrali.
- Un ulteriore meccanismo epigenetico coinvolto è **l'alterazione del segnale serotoninergico placentare**. La placenta non è un semplice organo di scambio, ma svolge un ruolo attivo nella regolazione della serotonina, fondamentale per lo sviluppo cerebrale.


INFEZIONE INTRAMNIOTICA
Ingresso patogeni nel feto (polmone, sistema gastrointestinale, cute e orecchie)
Fetal Inflammatory Systemic Response (FIRS)
Produzione di chitochine (IL6, IL8, TNFα)
Danno diretto sugli oligodendrociti mielinizzanti
Danno tossico mediato da ROS e glutammato
Aumentata apoptosi neuronale
Attivazione della microglia e degli astrociti
Disregolazione flusso ematico cerebrale
Aumentato rischio di paralisi cerebrale e disordini neurocomportamentali
Disfunzione diastolica e sistolica con riduzione della frazione di eiezione
Riduzione tempo di refilling e perfusione coronarica per tachicardia
Ipovolemia (sequestro liquido nell'interstizio)
Aumentato rischio di acidosi metabolica
Fig. 13.2. Fisiopatologia della infezione/infiammazione fetale (FIRS) che insorge durante il travaglio di parto: il danno d'organo e le sequele cliniche sono prevalentemente a carico del SNC e del cuore.

t Pubblica Nuova Libraria A. Bozza

DANNO CEREBRALE FETALE, DA COSA DIPENDE?

Numerosi studi clinici e sperimentali hanno dimostrato che il danno cerebrale fetale non dipende esclusivamente dell'ipossia acuta durante il travaglio, ma è spesso il punto di arrivo di una condizione di vulnerabilità preesistente, legata a **infiammazione, infezione o insulti subclinici antenatali.**

In questo contesto si inserisce il concetto di **SOFI (Suggestive Of Fetal Inflammation)**, una **nuova classificazione fisiopatologica delle tracce CTG che non identifica semplicemente lo stress ipossico, ma anche i segnali indiretti di neuroinfiammazione fetale.**

La classificazione SOFI permette, quindi, di riconoscere una condizione di infiammazione fetale che modifica profondamente la risposta del feto allo stress del travaglio, evitando il protrarsi di uno stress ipossico sovrapposto e migliorando gli esiti perinatali, pur nella consapevolezza che non tutto il danno cerebrale è prevenibile durante il parto.

Il secondo stadio del travaglio rappresenta il momento di massimo stress ipossico per il feto. **In un feto già esposto a infiammazione o infezione, anche un'ipossia moderata può determinare un rapido peggioramento clinico**. Questo è dimostrato da studi sperimentali eseguiti sui topi, che hanno evidenziato come l'ipossia isolata determini un danno cerebrale dopo 50 minuti, mentre l'associazione tra ipossia ed endotossine batteriche riduce drasticamente il tempo necessario per

indurre lo stesso grado di danno cerebrale: da 50 a 20 minuti. Ciò dimostra che **infiammazione e ipossia agiscono in sinergia nel determinare il danno cerebrale fetale**.

DANNO NEUROLOGICO E PH NEONATALE

Il pH neonatale, misurato sul sangue del cordone ombelicale alla nascita, indica se il feto ha avuto un'importante ipossia acuta durante il parto.
Un pH basso indica acidosi metabolica, quindi un evento ipossico–ischemisco recente e intenso.
È stato osservato, però , che circa l'80% dei neonati che hanno sviluppato morte, paralisi cerebrale o convulsioni presentava un pH considerato normale, ovvero superiore a 7.
Questo indica che una grande parte del danno cerebrale non è associata a una classica acidosi metabolica da ipossia intrapartum. In molti casi il danno: è avvenuto prima del travaglio, oppure è **stato causato da infiammazione, infezione o insulti subclinici, oppure da una combinazione di infiammazione + piccoli stress ipossici.**
Il pH è un buon indicatore di ipossia acuta, ma non di infiammazione o neuroinfiammazione.
Se noi usiamo la cardiotocografia solo per cercare segni di ipossia (decelerazioni, acidosi, pH basso),
ci sfugge tutta quella quota di feti che non sono acidotici ma hanno già un cervello vulnerabile per infiammazione fetale, Ed è proprio qui che entra il concetto di SOFI:

- alcuni tracciati non indicano ipossia, ma un'alterazione della funzione neurologica fetale dovuta all'infiammazione.
- La presenza di un pH neonatale normale non esclude, quindi, la possibilità di un danno cerebrale, poiché una quota significativa di lesioni neurologiche è legata a processi infiammatori

EMOGLOBINA NORMALE NEL FETO: 18-22

Le **decelerazioni più pericolose** sono quelle **poco profonde**, perché indicano:

- Grave compromissione della funzionalità cardiaca
- Disfunzione degli scambi utero placentari

Lezione 4 (Dall'Asta)

CONSEGUENZE DELL'IPOSSIA INTRAPARTUM

Premessa/recap:

Il travaglio rappresenta una condizione di stress ipossico per la placenta, di fatto durante il travaglio il tracciato può peggiorare improvvisamente perché ad ogni contrazione abbiamo una sorta di insufficienza placentare intermittente.

L'insufficienza placentare intermittente è causata dalla compressione delle arterie a spirale endometriali e dalla compressione dei vasi cordonali, per effetto dell'incremento della pressione intrauterina. Nel secondo stadio si verificano ulteriori meccanismi, che da un lato sono a carico della madre, ovvero la riduzione dell'output cardiaco (Valsalva); dall'altro le arterie uterine vengono schiacciate dalla testa del feto durante la discesa nel canale del parto.

Questi meccanismi di fatto portano sempre ad una insufficienza placentare transitoria durante le contrazioni.

La **placenta è un organo che invecchia**, non è un organo eterno, destinato ad un esaurimento funzionale. A fronte di quanto è ancora attiva e funzionante la placenta durante il travaglio, potremmo avere un quadro di:

- **Lieve ipossiemia**, che caratterizza pressoché tutti i travagli, anche nelle placente meglio funzionanti (almeno transitoria). La funzionalità di cellule e organi rimane normale, ma a livello del sangue fetale si ha una riduzione della saturazione di ossigeno.
- **Ipossia**, se la situazione si protrae in termini di tempo o di quantità o entrambi. In questo caso non solo il sangue fetale rappresenta una ridotta saturazione di ossigeno, ma a livello di alcuni tessuti periferici (quelli non vitali) arriva poco ossigeno (metabolismo anaerobico in alcune aree). Il feto è ricco di catecolamine, vasocostringe dove non serve e vasodilata dove serve, ovvero a livello degli organi centrali, per preservare l'ossigenazione di questi.
- **Asfissia**, fase estrema e molto rara. Quadro ipossico che colpisce anche gli organi vitali, in questo caso la risposta fetale è massima, finalizzata alla sopravvivenza nell'immediato.

(ho scritto quello che ha detto lui, ma comunque sono anche spiegate bene nelle lezioni precedenti)

Rischio ipossico intrapartum

- Il travaglio di parto è un test da sforzo per il feto
- La >parte dei feti tollera l'ipossia intermittente causata da contrazioni uterine
- A volte il feto subisce accidente ipossico protratto indotto dal travaglio di parto e sviluppa acidemia
- Acidemia protratta si associa a danno cerebrale e morte
- La CTG in travaglio studia gli effetti ipossia sull'attività cardiaca del feto in relazione alle contrazioni uterine (è un test di ipossia, di ossigenazione fetale)

CLASSIFICAZIONE DEL DANNO IPOSSICO-ISCHEMICO INTRAPARTUM

Primi studi a partire dagli anni '70 di Myers:

La prima classificazione proposta da Myers si basava sulla rapidità con la quale l'ipossia si manifestava (**pattern di insorgenza**):

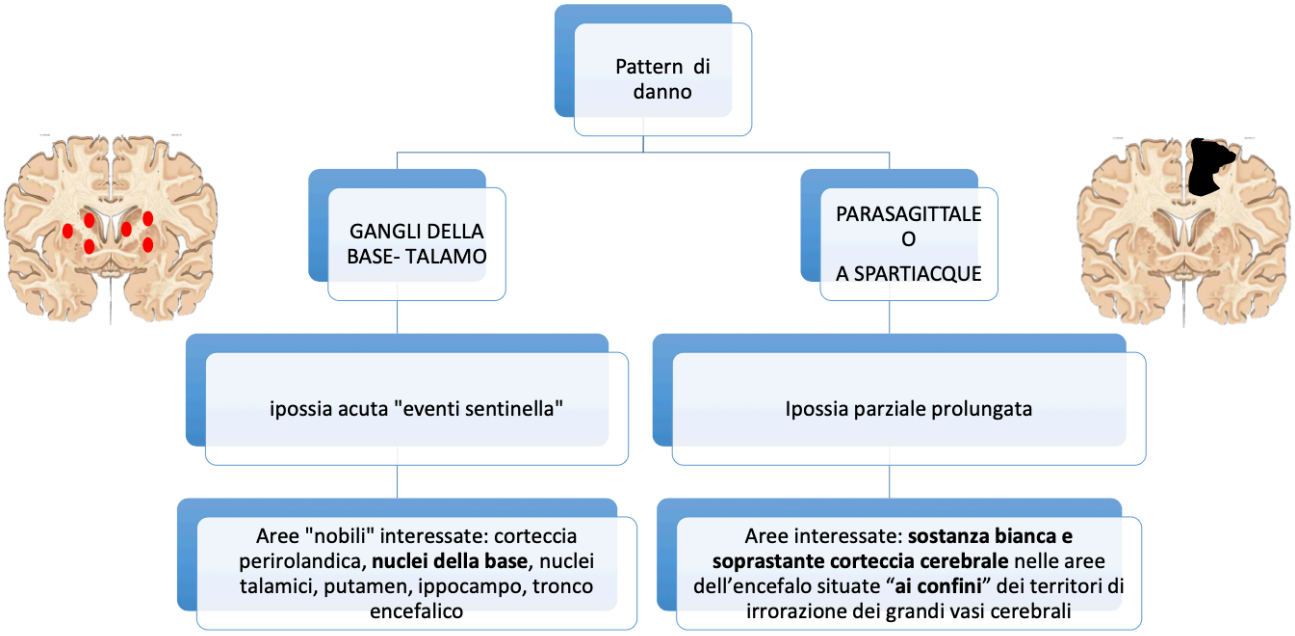
- **Ipossia acuta** → danni cerebrali dopo 10 min
- **Ipossia parziale prolungata** → danni cerebrali dopo 30-60 min

Con il tempo a questo meccanismo si è sostituito il concetto di **vulnerabilità selettiva**: il cervello si danneggia selettivamente in funzione del tipo di danno ipossico, non tutti i danni cerebrali sono uguali. Questo concetto si fonda sul fatto che:

- i neuroni non sono tutti uguali (alcuni hanno mediatori che possono essere più o meno lesivi)
- ci sono aree metabolicamente più attive
- l'epoca gestazionale impatta sull'attività di alcune aree cerebrali piuttosto che altre
- variabilità in funzione della rapidità e severità dell'insulto ipossico

Dal punto di vista anatomo-patologico si distinguono due tipi di **PATTERN DI DANNO IPOSSICO-ISCHEMICO** nel neonato a termine:

- Uno che colpisce selettivamente aree più profonde del cervello, quali **gangli della base e talamo**. Queste aree sono preservate in caso di insulto ipossico protratto, ma si danneggiano se questo avviene in modo molto rapido e acuto (ipossia acuta "eventi sentinella"). Questo avviene perché sono aree molto attive dal punto di vista metabolico, quindi se abbiamo un'ipossia graduale il sistema centrale è in grado di mettere in atto dei meccanismi compensatori per preservare queste aree.
- Uno chiamato **parasagittale o a spartiacque**, queste aree più periferiche vengono danneggiate se l'ipossia avviene in modo più prolungato, in quanto si vanno a preservare le aree nobili.


Pattern di danno
GANGLI DELLA BASE- TALAMO
PARASAGITTALE O A SPARTIACQUE
ipossia acuta "eventi sentinella"
Ipossia parziale prolungata
Aree "nobili" interessate: corteccia perirolandica, **nuclei della base**, nuclei talamici, putamen, ippocampo, tronco encefalico
Aree interessate: **sostanza bianca e soprastante corteccia cerebrale** nelle aree dell'encefalo situate "**ai confini**" dei territori di irrorazione dei grandi vasi cerebrali

Criteri per la diagnosi di danno cerebrale neonatale su base ipossica

1	**Encefalopatia neonatale**	
2	**Segni neonatali compatibili con un evento acuto peripartum o intrapartum**	**•Apgar Score < di 5 dopo 5 e 10 minuti** **•pH nell'arteria ombelicale fetale <7,0 e/o un deficit di** **•basi >12 mmol/l** **•imaging cerebrale mediante RM o RM spettroscopica suggestivo di danno acuto cerebrale di probabile natura ischemico-ipossica** **•presenza di danno multiorgano che può includere insufficienza renale, insufficienza epatica, alterazioni ematologiche, insufficienza cardiaca ed alterazioni metaboliche e gastroenteriche**
3	**Fattori concomitanti compatibili con un evento acuto intrapartum o peripartum**	•eventi ipossico-ischemici considerati "sentinella" che avvengono immediatamente prima o durante il parto • - rottura d'utero • - distacco di placenta • - prolasso del funicolo • - collasso cardiocircolatorio materno • - emorragia fetale massiva (es. rottura di vasa previa) •alterazioni CTG compatibili con un evento acuto peri- partum o intrapartum **•timing e pattern di danno cerebrale presenti all'imaging compatibili con un evento acuto peripartum o intrapartum** •assenza di altri fattori di rischio significativi come ritardo di crescita, infezioni materne, emorragie materno fetali, sepsi neonatale, lesioni placentari croniche
4	**Sviluppo di quadri di paralisi cerebrale tipici**	**• quadriplegia spastica** **• paralisi cerebrale discinetica**

1. **PRIMO CRITERIO: Encefalopatia neonatale o HIE**

È una condizione necessaria ma non sufficiente per correlare il danno su base ipossica ad eventi intrapartum (il danno potrebbe anche essere antecedente). È compatibile con un danno cerebrale ipossico-ischemico intrapartum solo quando colpisce neonati a termine (epoca gestazionale > 35 wks), perché pretermine ci possono essere altri meccanismi di danno (infezioni, insufficienza placentare…). Le manifestazioni neurologiche compaiono nei primi giorni di vita (generalmente nelle prime 24 ore).

Classificazione (criteri clinici ed EEG di Sarnat and Sarnat)

- EN lieve (grado I) → Rare sequele a lungo termine
- EN moderata (grado II) → 20-30% rischio di sequele a lungo termine
- EN grave (grado III) → 100% rischio di sequele a lungo termine

Table 1. Sarnat and Sarnat[4] classification of HIE

	Stage 1	Stage 2	Stage 3
Level of consciousness	Hyperalert	Lethargic or obtunded	Stuporous
Neuromuscular control			
Muscle tone	Normal	Mild hypotonia	Flaccid
Posture	Mild distal flexion	Strong distal flexion	Intermittent decerebration
Stretch reflexes	Overactive	Overactive	Decreased or absent
Segmental myoclonus	Present	Present	Absent
Complex reflexes			
Suck	Weak	Weak or absent	Absent
Moro	Strong; low threshold	Weak; incomplete; high threshold	Absent
Oculovestibular	Normal	Overactive	Weak or absent
Tonic neck	Slight	Strong	Absent
Autonomic function	Generalised sympathetic	Generalised parasympathetic	Both systems depressed
Pupils	Mydriasis	Miosis	Variable; often unequal; poor light reflex
Heart rate	Tachycardia	Bradycardia	Variable
Bronchial and salivary secretions	Sparse	Profuse	Variable
Gastrointestinal motility	Normal or decreased	Increased; diarrhoea	Variable
Seizures	None	Common; focal or multifocal	Uncommon (excluding decerebration)

Da un punto di vista pratico si manifesta con:

- Esordio entro le prime 24h dal parto
- No avvio o mantenimento del respiro
- Depressione coscienza (fino al coma)
- Depressione tono e riflessi
- Convulsioni
- Prevalenza → 5/1000 nati (=1/200!)

2. **SECONDO CRITERIO: segni neonatali compatibili con un evento acuto peripartum o intrapartum**

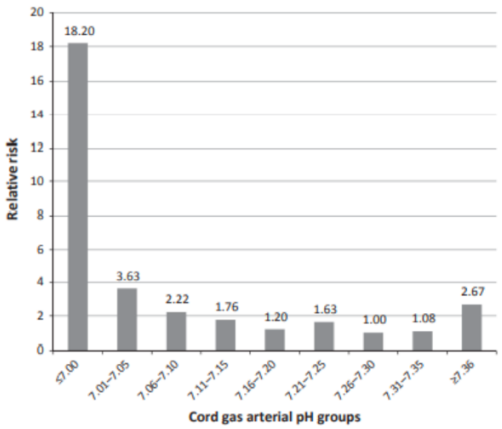
Apgar score <5 a 5 e 10 minuti → utilizzato per descrivere in modo obiettivo le condizioni cliniche generali del neonato subito dopo il parto. Si ottiene assegnando un valore numerico (da 0 a 2) a ciascuno dei principali parametri di vitalità.

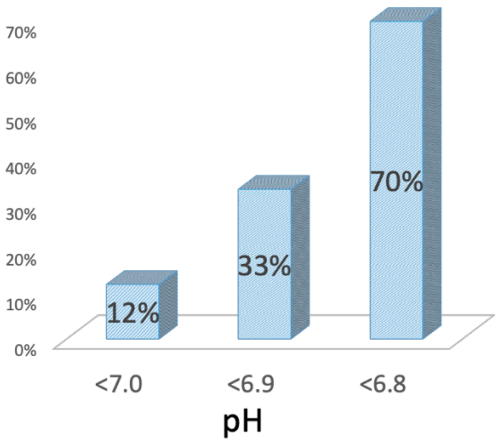
Limiti:

- Alterato se somministrazione di sedativi o anestetici alla madre durante il parto
- Presenza di malformazioni congenite
- Traumi
- Lento adattamento alla vita extrauterina
- Variabilità interoperatore (soggettività da un operatore all'altro)

Per tali motivi il punteggio Apgar da solo NON è in grado di predire mortalità o outcome neurologico avverso. Lo si fa per localizzare il danno in prossimità del parto, ma anche un Apgar bassissimo non è una garanzia di danno in gravidanza; viceversa, un Apgar altissimo non è garanzia di successo.

Acidemia su sangue cordonale → pH nell'arteria ombelicale fetale <7.00 e/o deficit di basi >12 mmol/L. (l'acidemia è stata spiegata nelle lezioni precedenti)
l'ossigenazione normale fa si che il glucosio venga metabolizzato ad elevata efficienza senza emissioni di idrogenioni nel circolo ematico. In condizioni di ipossia, il glucosio non può essere metabolizzato in presenza di ossigeno, bisogna scegliere alternative meno efficienti e che soprattutto andranno a liberare idrogenioni. Questi sono causa di danno e se li troviamo nel circolo, significa che il feto è andato incontro a metabolismo anaerobico più o meno marcato.
Il pH è determinato dalla quantità di idrogenioni presente su sangue cordonale, se è basso indica tanti idrogenioni a livello cordonale, cosa che si lega in modo importante al rischio di avere un danno permanente. Ovviamente il rischio non è mai zero, perché se il pH alla nascita è nella norma il danno potrebbe essere antepartum, non per forza legato al travaglio e parto.
Il pH normale non è protettivo, ma al contrario un pH fortemente anormale è una garanzia quasi certa di insuccesso e complicanze.





Altri dati:

- L'encefalopatia ipossico-ischemica neonatale nel 12% dei neonati con pH <7.00, nel 33% dei casi con pH <6.90 e nel 60% e 80% di quelli con pH <6.80 e 6.70, rispettivamente.
- pH<6.9 sequele neurologiche irreversibili → feto prossimo al decesso.
- pH <7.00 in cui il neonato si presenti in buone condizioni alla nascita e non siano necessarie manovre di rianimazione cardiopolmonare NON si associa ad outcome neurologico avverso.

Presenza di danno multiorgano → è una caratteristica costante dell'encefalopatia ipossico-ischemica. Il meccanismo alla base del danno è legato alla ridistribuzione del circolo ematico verso gli organi vitali, ovvero cuore, cervello e ghiandole surrenali, a discapito dei visceri splancnici e del distretto cutaneo. Clinicamente si manifesta con una serie di segni e sintomi organo-specifici.

Neuroimaging suggestivo di danno acuto cerebrale, di probabile natura ischemico-ipossica:

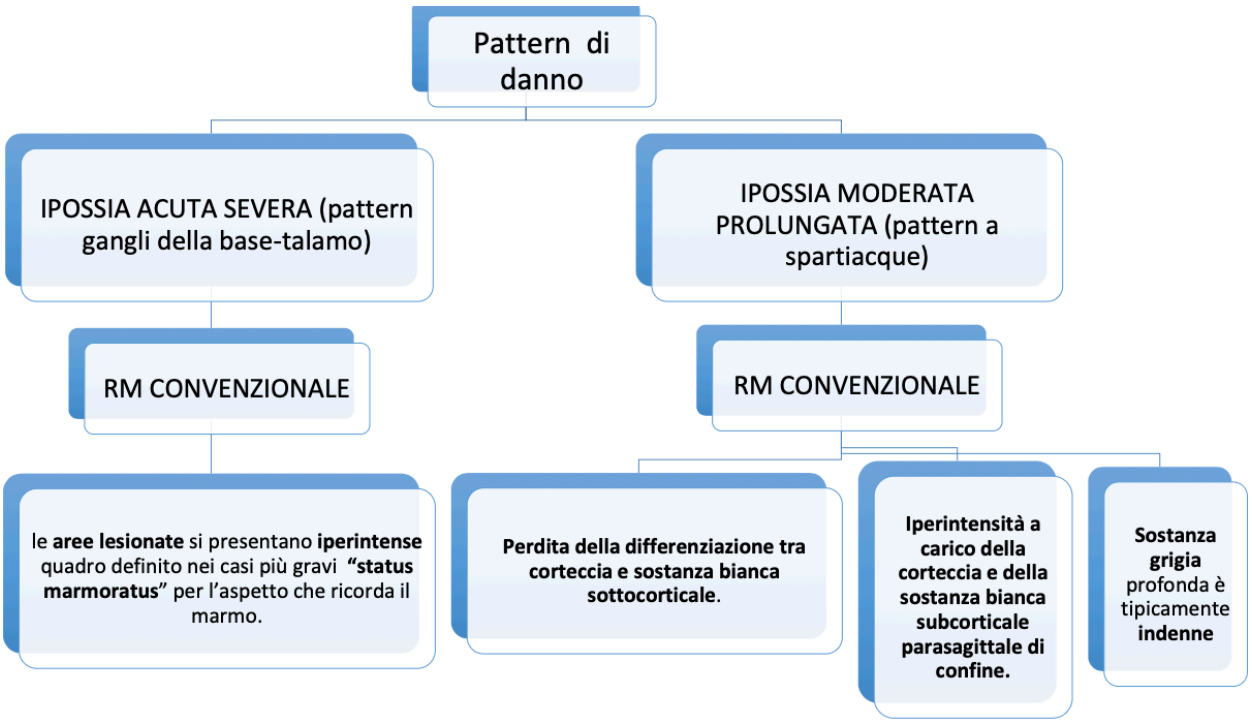
- **RM** (convenzionale o spettroscopica) → metodica migliore, ha una maggiore sensibilità rispetto a TAC ed ecografia transfontanellare. Esistono dei pattern neuroradiologici tipici di danno cerebrale ipossico-ischemico. In termini temporali, la risonanza non ci consente esattamente di localizzare il danno (non sappiamo con esattezza se è un danno antepartum o intrapartum). Solitamente viene fatta una RM precoce tra le 24 e le 96 ore di vita, per poi ripeterla ad almeno 10 giorni dalla nascita. In assenza di segni di lesione cerebrale alla RM eseguita dopo le 24 ore di vita è improbabile che un insulto ipossico-ischemico intrapartum presenti un evento causale di encefalopatia neonatale.
- **Ecografia transfontanellare** → utile solo in alcune condizioni, ovvero impossibilità di eseguire RM nelle 24 ore successive al danno; diagnosi differenziale di anomalie dello sviluppo cerebrale, infezioni o segni di danno cerebrale antepartum (ed esempio lesioni ischemiche o emorragie); non consente di identificare i danni conseguentemente ad ipossia moderata prolungata, così come l'estensione del danno ipossico.
- **TAC** → può aiutare nella valutazione dell'integrità della teca cranica, generalmente dopo un parto operativo

RM
convenzionale
Pesata in diffusione (DW)
Evidenzia variazioni della mobilità dei protoni dell'acqua in un tessuto biologico
Spettroscopica
Individua i livelli di alcuni metaboliti in specifiche strutture anatomiche sulla base del loro caratteristico spettro di risposta a sequenze di impulsi di risonanza magnetica

RM DW più sensibile della RM convenzionale, soprattutto nei primi giorni dopo la nascita. La maggior sensibilità della RM DW va progressivamente riducendosi nei giorni successivi "pseudo-normalizzazione del segnale".

3. **<u>TERZO CRITERIO: fattori concomitanti compatibili con un evento acuto intrapartum o peripartum</u>**

Timing e tipo di pattern di danno cerebrale presenti all'imaging RMN compatibili con un evento acuto peripartum o intrapartum.


Pattern di danno
IPOSSIA ACUTA SEVERA (pattern gangli della base-talamo)
IPOSSIA MODERATA PROLUNGATA (pattern a spartiacque)
RM CONVENZIONALE
RM CONVENZIONALE
le aree lesionate si presentano iperintense quadro definito nei casi più gravi "status marmoratus" per l'aspetto che ricorda il marmo.
Perdita della differenziazione tra corteccia e sostanza bianca sottocorticale.
Iperintensità a carico della corteccia e della sostanza bianca subcorticale parasagittale di confine.
Sostanza grigia profonda è tipicamente indenne

4. **<u>QUARTO CRITERIO: sviluppo di quadri di paralisi cerebrali tipici (clinica post-partum)</u>**

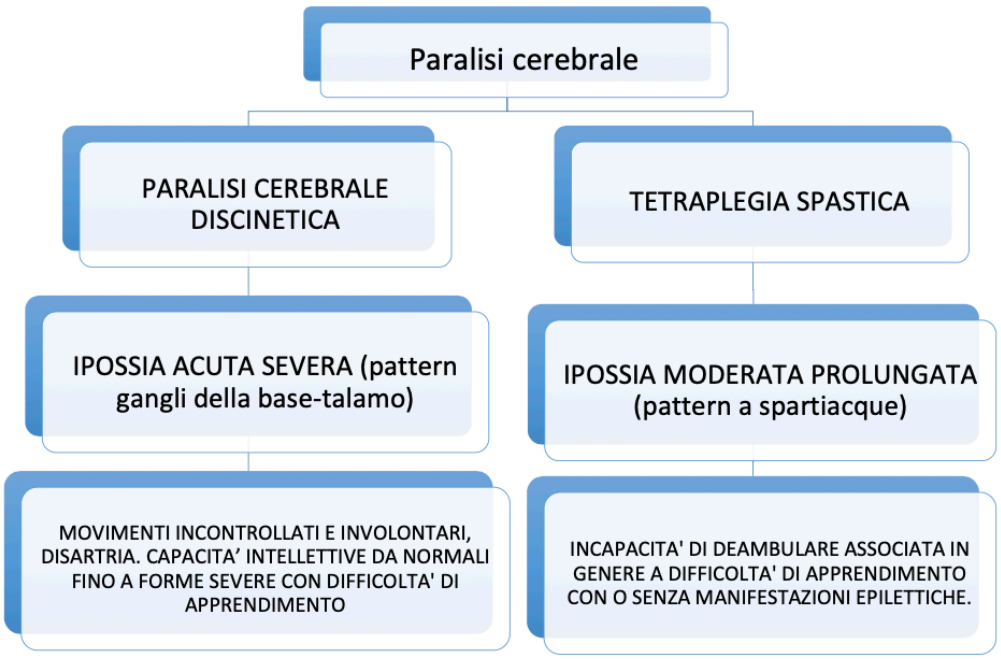
La paralisi cerebrale viene definita come la presenza di una serie di anomalie permanenti e non progressive dello sviluppo motorio e posturale, che limitano lo svolgimento delle comuni attività quotidiane.
Non è solamente causata dal parto, esso rappresenta uno dei fattori di rischio:

PERINATALI
- prematurità
- basso peso alla nascita
- ipossia intrapartum
- febbre intrapartum con/senza corionamnionite
- coagulopatie fetali
- Ipoglicemia

POSTNATALI
- Ittero
- Infezioni (sepsi, meningite)
- Convulsioni
- stroke

Clinicamente parliamo di alterazioni motorie variabilmente associate a disturbi sensioriali, cognitivi, della comunicazione e del comportamento, ma anche ad epilessia ed alterazioni muscoloscheletriche secondarie, quali cifosi e cifoscoliosi.

Non tutte le paralisi sono uguali:
- **Paralisi cerebrale discinetica o atetosica** (7-15% di tutte le PC)
- **Paralisi cerebrale di tipo spastico o tetraplegia spastica** (18% di tutte le PC)


Paralisi cerebrale
PARALISI CEREBRALE DISCINETICA
TETRAPLEGIA SPASTICA
IPOSSIA ACUTA SEVERA (pattern gangli della base-talamo)
IPOSSIA MODERATA PROLUNGATA (pattern a spartiacque)
MOVIMENTI INCONTROLLATI E INVOLONTARI, DISARTRIA. CAPACITA' INTELLETTIVE DA NORMALI FINO A FORME SEVERE CON DIFFICOLTA' DI APPRENDIMENTO
INCAPACITA' DI DEAMBULARE ASSOCIATA IN GENERE A DIFFICOLTA' DI APPRENDIMENTO CON O SENZA MANIFESTAZIONI EPILETTICHE.

Paralisi cerebrale di tipo diplegico spastica o diplegia spastica

- 1/3 dei casi di PC
- Tipico dei bambini nati pretermine
- Caratterizzata per spasticità di entrambi gli arti inferiori di entità variabile. Disturbi del visus.
- Cause principali: leucomalacia periventricolare (LPV) ed emorragie intraventricolari.

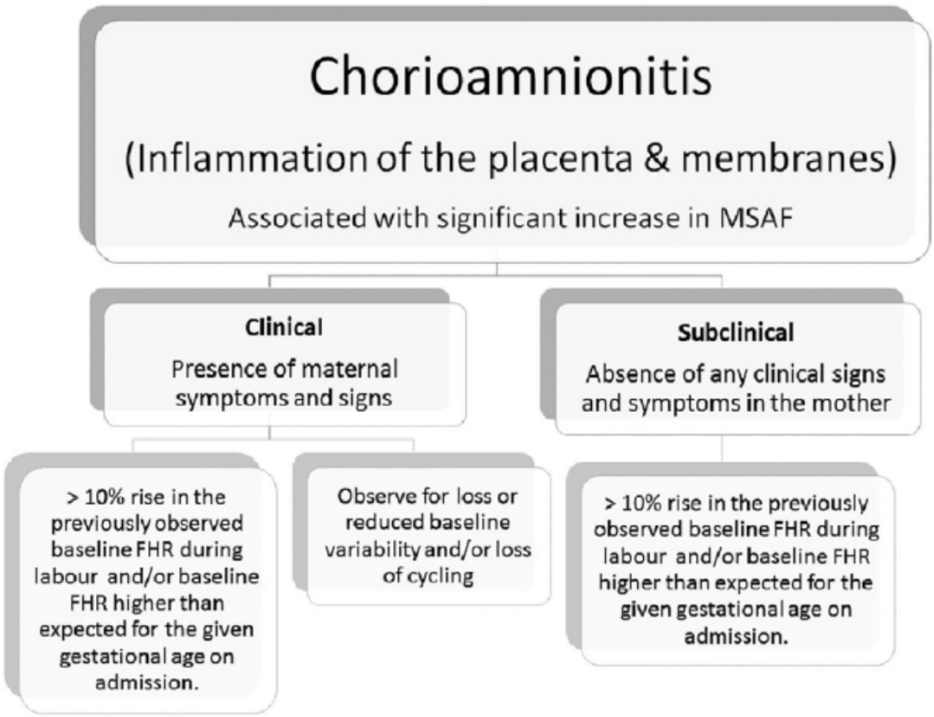
Paralisi cerebrale di tipo Emiplegico

- 26% delle PC
- Colpisce il feto o il neonato, incidenza di circa 1 su 4.000 nati
- Interessamento di un lato del corpo, più frequentemente un braccio (arm dominant disability) associato ad alterazioni nell'apprendimento e nel linguaggio
- Causa principale: infarto cerebrale
- Fattore di rischio principale→ trombofilia ereditaria

Cardiotocografia:

è un test per ipossia che si fonda sul controllo della FCF, si dà per scontato che quando questa rispetta pattern di normalità (linea di base mantenuta, variabilità mantenuta, accelerazioni presenti, decelerazioni assenti) abbiamo una buona ossigenazione fetale.
Questa registrazione può essere fatta con un elettrodo esterno, oppure durante il travaglio si può usare anche un elettrodo interno, risorsa molto importante per registrare in modo continuo e corretto la frequenza.

È bene ricordare che la cardiotocografia può essere alterata non soltanto in presenza di condizioni di ipossia, ma anche da condizioni di corioamnionite (infezione corioamniotica).
Per questo se non siamo in grado di spiegare alterazioni del tracciato in relazione allo stress ipossico, dobbiamo prendere in considerazione lo stress infiammatorio (se il feto non decelera, ma ci sono comunque alterazioni, non siamo di fronte ad uno stress ipossico).


Chorioamnionitis
(Inflammation of the placenta & membranes)
Associated with significant increase in MSAF
Clinical
Presence of maternal symptoms and signs
Subclinical
Absence of any clinical signs and symptoms in the mother
> 10% rise in the previously observed baseline FHR during labour and/or baseline FHR higher than expected for the given gestational age on admission.
Observe for loss or reduced baseline variability and/or loss of cycling
> 10% rise in the previously observed baseline FHR during labour and/or baseline FHR higher than expected for the given gestational age on admission.

Corioamnionite
(Infiammazione della placenta e delle membrane amniotiche)
Associata a un aumento significativo di **MSAF** (liquido amniotico tinto di meconio)

Forme cliniche

1. **Corioamnionite clinica** → Presenza di segni e sintomi materni.

Possibili segni cardiotocografici:

- Aumento >10% della frequenza cardiaca fetale (FCF) basale rispetto ai valori precedentemente osservati durante il travaglio
  oppure
- FCF basale più alta rispetto a quella attesa per l'età gestazionale al momento del ricovero
- Riduzione o perdita della variabilità basale
- Perdita della ciclicità

2. **Corioamnionite subclinica** → Assenza di segni e sintomi clinici nella madre.

Possibile segno:

- Aumento >10% della FCF basale rispetto ai valori precedentemente osservati durante il travaglio
  oppure
- FCF basale più alta rispetto a quella attesa per l'età gestazionale al momento del ricovero

Lezione 5 (Dall'Asta)

DEFINIZIONE DI RISCHIO PRIMA DEL TRAVAGLIO DI PARTO

Backround:

Il travaglio è un periodo impegnativo per l'unità feto-placentare, poiché le contrazioni uterine sono associate alla diminuzione intermittente della perfusione placentare.

L'ipossia intrapartum è tra le principali cause di esiti neonatali avversi, tra cui morte e paralisi cerebrale.

I dati disponibili suggeriscono che la maggior parte delle complicanze ipossiche si verificano in gravidanze considerate a basso rischio di complicanze.

Fa parte della pratica ostetrica attribuire il **rischio** alla donna prima del travaglio, per quanto riguarda il rischio ipossico.

È importante **definire il rischio prima del travaglio** di parto, perché ci consente di scegliere come monitorare la donna nel corso del travaglio. Il **tracciato continuo** è raccomandato nelle donne ad alto rischio di ipossia, mentre il **monitoraggio intermittente** è appropriato per le donne a basso rischio.

Da quando il tracciato viene utilizzato si è visto che da un lato c'è stata una riduzione modesta del tasso di bambini con danno cerebrale possibilmente legato al parto, dall'altro c'è stato un incremento significativo degli interventi ostetrici per sospetta complicanza ipossica (tagli cesarei).

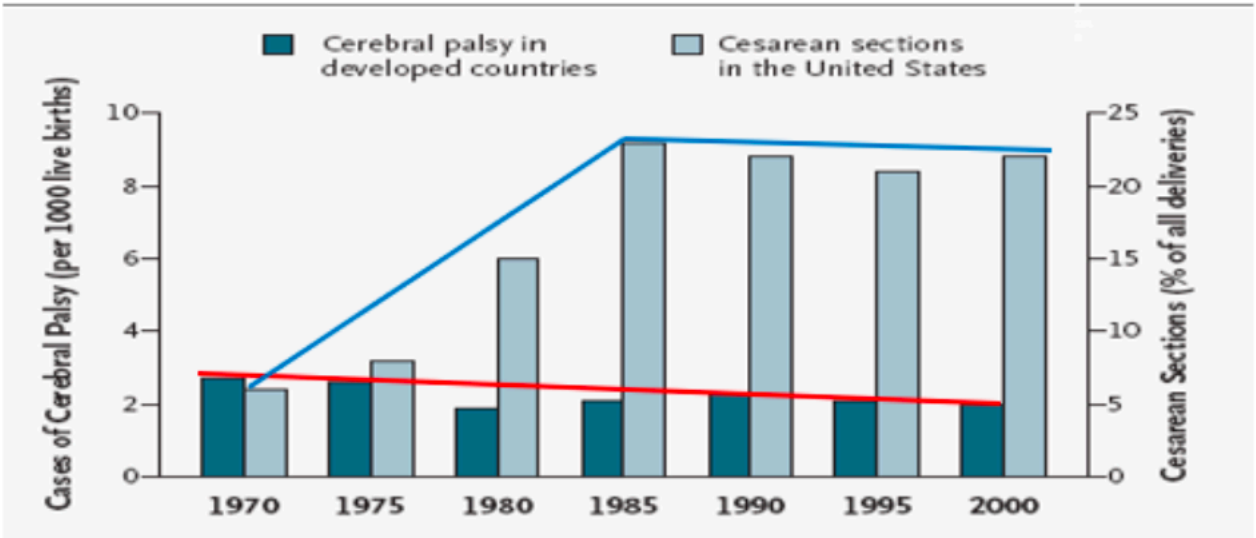


Figure 1. The Prevalence of Cerebral Palsy and the Rate of Cesarean Delivery in Developed Countries.

Pooled data are from Australia, Canada, Denmark, England, Ireland, Norway, Scotland, Sweden, and the United States. Adapted from Clark and Hankins,[23] with the permission of the publisher.

Il tracciato CTG è una risorsa se viene interpretato da un punto di vista fisiopatologico, ma può portare a degli interventi ostetrici, talvolta non necessari.

Se da una parte non esistono dati che dimostrano che il tracciato fatto a tutte le donne migliora gli esiti, dall'altra esistono dati che dicono che fare il monitoraggio intermittente nelle pazienti a basso rischio consente di ridurre interventi ostetrici non necessari, anche se non si riducono gli eventi avversi neonatali.

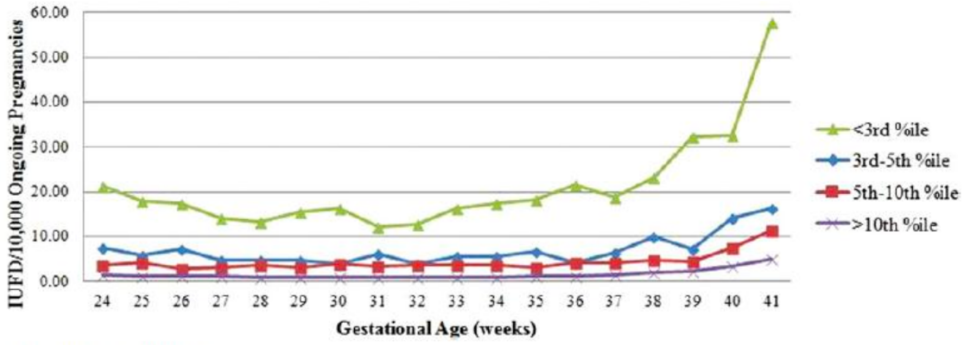
(è più vantaggioso fare il tracciato continuo alle pazienti ad alto rischio o fare il monitoraggio intermittente alle pazienti a basso rischio, da un punto di vista della medicina basata sulle evidenze? La risposta corretta è la seconda)

Come identificare il rischio ostetrico prima del travaglio di parto?

Fattori antepartali

- Diabete, ipertensione, patologie cardiache materne, insufficienza renale, lupus eritematoso sistemico, sclerodermia, anemia, epilessia, colestasi
- Significativa emorragia vaginale prenatale
- Restrizione della crescita intrauterina
- Anomalie di durata della gravidanza (pretermine o post-termine)
- CTG prenatale non reattivo
- Alloimmunizzazione materno-fetale
- Pregresse cicatrici uterine
- Gravidanze multiple

Restrizione della crescita fetale → la maggior parte delle complicanze in travaglio inattese in pazienti identificate come basso rischio (che in realtà non è), sono legate ad un quadro di restrizione della crescita fetale non noto. Questa restrizione comporta un aumento di tutti i rischi della gravidanza: i feti molto piccoli hanno una probabilità molto alta di morte in utero, soprattutto verso il termine dalla gravidanza. La restrizione della crescita fetale non è una malattia in sé, ma è una conseguenza del fatto che la placenta funziona poco (questa è la malattia).

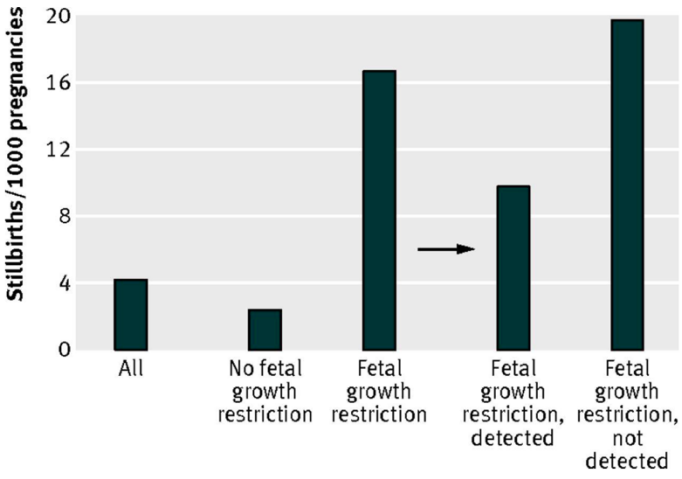


IUFD, intrauterine fetal death.

Pilliod. The risk of intrauterine fetal death in the SGA fetus. Am J Obstet Gynecol 2012.

L'essere piccoli è un fattore di rischio per insufficienza placentare, ma circa il 50% di nati piccoli erano di taglia normale all'ultimo controllo in gravidanza. Questo significa che dall'ultimo controllo al parto hanno smesso di crescere.
Numerosi dati dicono che se identifichiamo un feto piccolo, possiamo monitorare il travaglio antepartum, capire se sta bene o male, se ci mostra segni di adattamento emodinamico in utero.

Fig 1 Stillbirth rates in relation to fetal growth restriction and whether it was detected antenatally.



Cosa si fa per cercare di valutare il rischio di insufficienza placentare e quindi di restrizione di crescita fetale in prossimità del parto o quantomeno nel terzo trimestre?
Si va a misurare la distanza **sinfisi-fondo**, che può misurare tutti i mesi (da quando raccomandato), anche in occasione della presa in carico. Questo per capire quanto è grande l'utero, dando per scontato che in un utero grande c'è un feto grande, in un utero piccolo c'è un feto piccolo (ovviamente questi sono limiti).

Migliore da fare sarebbe **l'ecografia**, ma anche questa presenta molti limiti nell'identificazione della restrizione di crescita.
Non identificare un feto piccolo significa perdere la possibilità di identificare un feto probabilmente ad alto rischio di ipossia intrapartum.

La politica sanitaria non ci aiuta in questo:
LEA → l'eco del terzo trimestre non va fatta a tutte le donne, ma solo a quelle con fattori di rischio per insufficienza placentare. Questa indicazione contrasta con le evidenze della letteratura, perché se si vuole identificare uno SGA bisognerebbe fare l'eco a tutte le donne, per poterlo monitorare e programmare il parto (a volte non si è a conoscenza di questa cosa).
Andrebbe fatta a 36 settimane, perché più si va avanti più non si riesce ad identificare se un feto è SGA.

Riassunto studi slide 14-15-16-17 ultima presentazione
Negli ultimi anni diversi studi hanno valutato l'efficacia dell'ecografia del terzo trimestre nello screening della restrizione di crescita fetale (FGR) e dei feti piccoli per l'età gestazionale (SGA). Lo studio POP (Lancet 2015) ha confrontato ecografia selettiva (eseguita solo su indicazione clinica) ed ecografia universale nel terzo trimestre nelle nullipare. L'ecografia universale ha aumentato significativamente l'identificazione dei feti SGA rispetto a quella selettiva. Tuttavia, questo incremento della sensibilità è stato accompagnato da un aumento dei falsi positivi. In altre parole, si diagnosticano più casi, ma anche più sospetti non confermati.

Il **trial ROUTE (2015)** ha confrontato lo screening a 32 settimane con quello a 36 settimane. I risultati hanno mostrato che l'ecografia a 36 settimane ha una sensibilità nettamente superiore (circa 39% per FGR e oltre 60% per FGR severa) rispetto a quella a 32 settimane. La specificità rimane elevata in entrambi i casi (circa 91–93%). Questo suggerisce che uno screening più vicino al parto è più efficace nell'identificare la restrizione di crescita.

Lo **studio di Hammami et al. (2018)** ha analizzato l'accuratezza dei modelli ecografici di stima del peso fetale (EFW) in oltre 5000 gravidanze. È stata confermata una forte correlazione tra peso stimato ecograficamente e peso alla nascita. Tuttavia, è emersa una grande variabilità tra i diversi modelli. Il modello Hadlock IV è risultato tra i più accurati (entro il 10% del peso reale nell'80% dei casi), ma con minore precisione nei feti molto piccoli o molto grandi, cioè proprio agli estremi di peso.

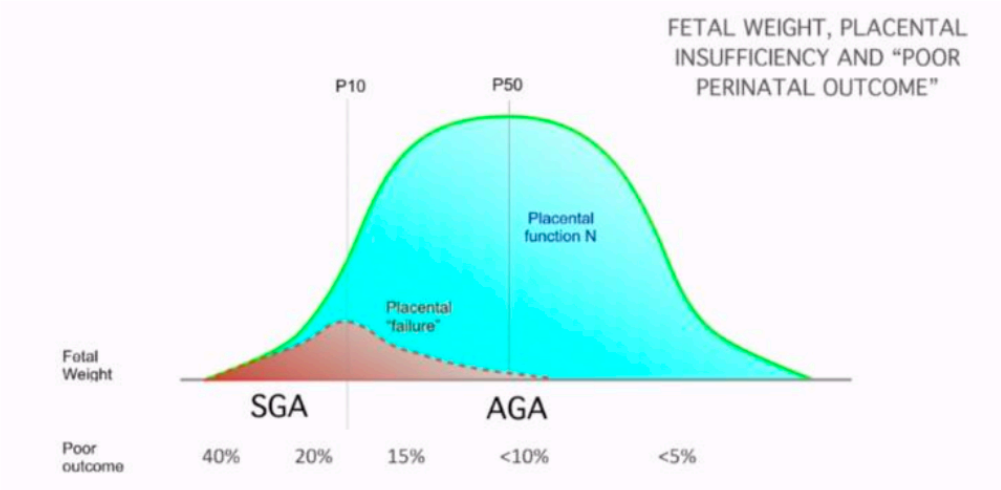
Lo **studio di Stephens et al. (2019)** ha evidenziato che molti neonati SGA non vengono identificati prima della nascita. Inoltre, l'ecografia tende a sovrastimare il peso nei feti SGA. Questo può dipendere dai limiti tecnici dell'esame o da una riduzione della crescita nelle ultime settimane prima del parto.

Infine, lo **studio IRIS (BMJ 2019),** condotto su oltre 13.000 gravidanze a basso rischio, ha valutato l'efficacia dell'ecografia routinaria nel terzo trimestre. L'intervento ha aumentato il tasso di diagnosi di SGA (32% vs 19%) e il numero di induzioni del parto, ma non ha ridotto gli esiti perinatali avversi (1,7% vs 1,8%).

Quindi, l'ecografia del terzo trimestre migliora la capacità di identificare i feti SGA/FGR, soprattutto se eseguita vicino al termine (36 settimane). Tuttavia, l'aumento della diagnosi non si traduce

necessariamente in un miglioramento degli esiti perinatali. Inoltre, la stima ecografica del peso è meno accurata nei feti agli estremi di crescita.

Fetal growth in the third trimester



Is fetal smallness (SGA) = FGR? No, but it is the best clinical surrogate

Il problema non sono tanto gli SGA identificati, ma sono quelli che hanno un'insufficienza placentare ma che non sono SGA.

(boh raga qua parla di sti dati e raccomandazioni americane sulla PMA e sull'età materna che adesso vi metto, ma parla sempre dei fattori di rischio ecc).

Society for Maternal-Fetal Medicine
High-risk pregnancy experts

SMFM Consult Series

smfm.org

Check for updates

Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #60: Management of pregnancies resulting from in vitro fertilization

Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM); Alessandro Ghidini, MD; Manisha Gandhi, MD; Jennifer McCoy, MD; Jeffrey A. Kuller, MD; Publications Committee

Summary of recommendations

Number	Recommendations	GRADE
9	We suggest that an assessment of fetal growth be performed in the third trimester for pregnancies achieved with IVF; however, serial growth ultrasounds are not recommended for the sole indication of IVF.	2B
10	We do not recommend low-dose aspirin for patients with pregnancies achieved with IVF as the sole indication for preeclampsia prophylaxis; however, if one or more additional risk factors are present, low-dose aspirin is recommended.	1B
11	Given the increased risk for stillbirth, we suggest weekly antenatal fetal surveillance beginning by 36 0/7 weeks of gestation for pregnancies achieved with IVF.	2C
12	In the absence of studies focused specifically on timing of delivery for pregnancies achieved with IVF, we recommend shared decision-making between patients and healthcare providers when considering induction of labor at 39 weeks of gestation.	1C

Society for Maternal-Fetal Medicine. SMFM Consult Series #60: Management of pregnancies resulting from in vitro fertilization. Am J Obstet Gynecol 2022.

Gravidanza a 35 anni o più (sempre raccomandazioni americane):
Suggeriamo che la gravidanza con parto previsto a 35 anni o più sia riconosciuta come un fattore di rischio per esiti avversi materni, fetali e neonatali durante la consulenza alle pazienti e la definizione dei piani di gestione. Un counseling mirato dipenderà dall'età specifica e dalle comorbilità. (GRADO 2C. Raccomandazione debole, evidenza di bassa qualità.)

A causa dell'aumentato rischio di neonati sia grandi che piccoli per l'età gestazionale, suggeriamo un'ecografia per la valutazione della crescita nel terzo trimestre per le donne in gravidanza con parto previsto a 40 anni o più. (GRADO 2C. Raccomandazione debole, evidenza di bassa qualità.)

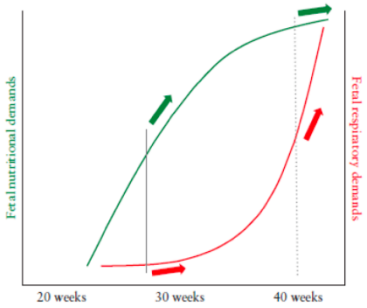
Suggeriamo di offrire una sorveglianza fetale prenatale per le donne in gravidanza con parto previsto a 40 anni o più, dato l'aumentato rischio di morte fetale. (GRADO 2B. Raccomandazione debole, prove di qualità moderata.)

Raccomandiamo di procedere con il parto nelle gravidanze con datazione certa, tra le 39 0/7 e le 39 6/7 settimane di gestazione, per le donne con parto previsto a 40 anni o più, a causa dell'aumento dei tassi di morbilità neonatale e di natimortalità oltre questa età gestazionale. (GRADO 1B. Raccomandazione debole, prove di qualità moderata.)

Opinion

Ultrasound fetal weight estimation at term may do more harm than good

B. Thilaganathan



C'è stato uno studio che dice che a volte misurare ecograficamente i feti a termine può essere peggio che il non misurarlo. Questo perché a volte ci si può trovare di fronte a una crescita normale in una paziente di 45 anni che ha fatto la PMA, cosa che non ci interessa più di tanto perché i dati ci dicono che in casi di PMA la placenta è più alterata rispetto a quelle dei concepimenti spontanei, a maggior ragione se è una PMA eterologa (conflitto immunitario in più).

Bisogna anche ricordare che **più il feto è grande e più sarà la quantità di ossigeno di cui avrà bisogno per sopravvivere**, viceversa se il feto è piccolo la quantità sarà ridotta.
Quindi, paradossalmente, se a termine la placenta funziona poco e non lo sappiamo, se il feto è grande o comunque di taglia normale sarà più vulnerabile nei confronti dell'ipossia.

Ci sono dei modi per sospettare l'insufficienza placentare? (slide 23-24-25 ultima presentazione)
È stato proposto un metodo che prevede di andare a misurare la **vasodilatazione cerebrale**.
È stato fatto, quindi, uno studio per valutare segni di vasodilatazione cerebrale come segni di ipossia: il cervello del feto mostra segni di vasodilatazione per far arrivare più ossigeno.
Questo studio ha dimostrato che feti che mostrano segni di vasodilatazione più spesso hanno bisogno di taglio cesareo per distress fetale.

Un altro studio (slide 26-27-28) ha voluto valutare se andare a misurare in feti di taglia normale questa vasodilatazione a termine possa aggiungere qualcosa in termini di miglioramenti clinico.

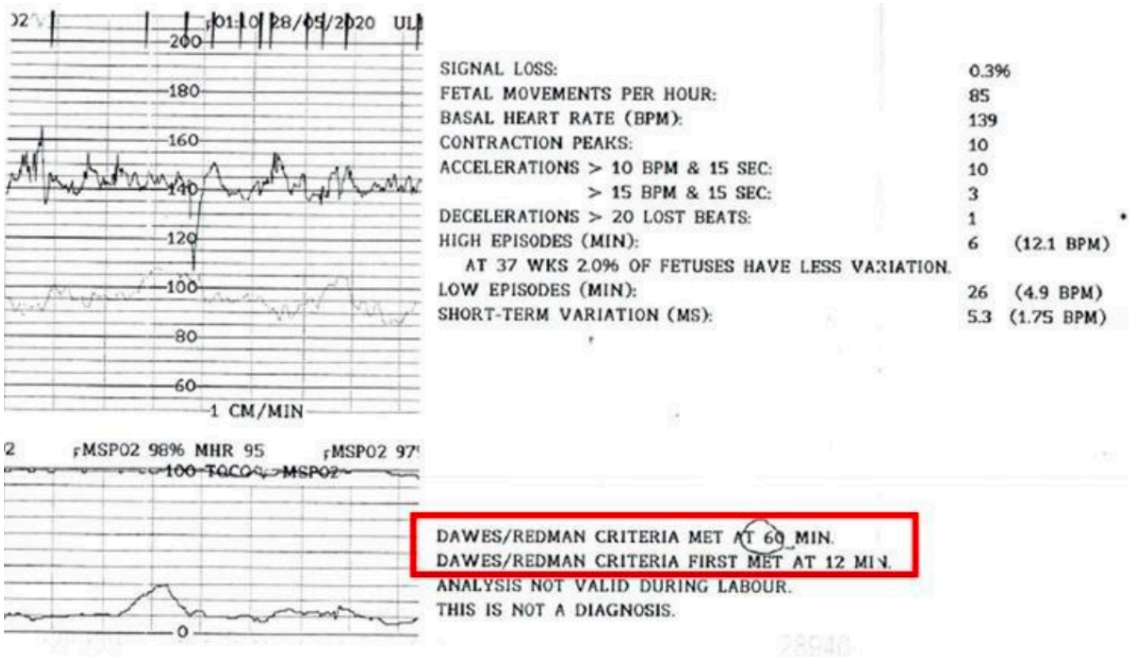
In alcuni casi la paziente veniva gestita in modo standard dopo la misurazione del flusso di sangue cerebrale, in altri questo flusso veniva considerato nella gestione della paziente.
In queste ultime di fatto il feto non era piccolo, ma tenendo conto della vasodilatazione venivano gestiti come se lo fossero (come se fossero piccoli o ipossici), quindi le madri venivano indotte.
Di fatto non si sono dimostrate differenze nell'outcome primario, la morte in utero è stata molto rara. Ciò che è cambiato è stata la morbidità severa.
Da un punto di vista interpretativo, questo studio ci dice che le morti sono sempre difficili da prevenire, ma se sono consapevole di un possibile problema i casi vengono gestiti meglio.

CTG computerizzato (cCTG)

È utilizzato, ma nell'insieme sono più gli **svantaggi**:

- Aumenta gli interventi senza migliorare gli esiti
- Bassa prevalenza eventi avversi (non previene morte intrapartum, paralisi cerebrale)
- È difficile da interpretare
- Riduce la variabilità intra e inter-osservatore
- Terrore contenzioso medico legale

È una **metodica automatica**: il computer legge automaticamente la FCF e la interpreta.
Alla fine della registrazione ci sono due possibilità: se il bambino sta bene e soddisfa i criteri di benessere, l'analisi si interrompe automaticamente precocemente (anche dopo 15-20 minuti); se invece i criteri di normalità non sono soddisfatti, non significa il feto stia male, bisogna pensare perché sia così (es. i feti prematuri non soddisfano mai i criteri di normalità). In questi casi l'analisi si ferma a 60 minuti, con un risultato che è simile a questo:



Indica:

- Quante volte il feto si è mosso
- Qual è la linea di base
- Quante sono state le accelerazioni grandi e quante piccole
- Quante decelerazioni
- Variabilità a breve termine (è diversa da quella convenzionale, si può misurare solo con il cCTG)

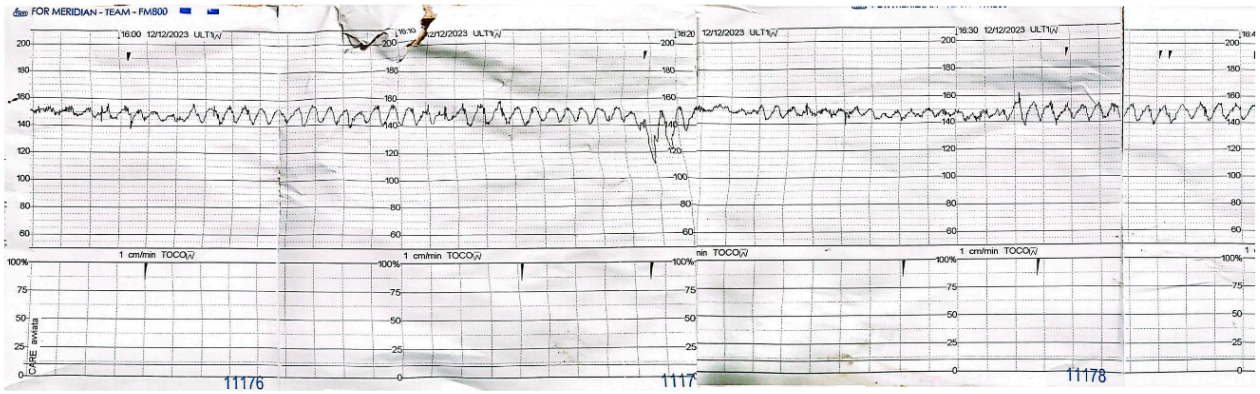
Comparazione tra cCTG e CTG:

- La prima non è disponibile ovunque (è presente solo nei centri di riferimento, dove si gestiscono i feti piccoli, perché teoricamente il suo utilizzo ad oggi è validato solo antepartum, per la gestione della restrizione di crescita fetale precoce)
- Il tempo di registrazione della prima può anche essere molto corto rispetto a quella convenzionale
- La computerizzata non va interpretata come quella convenzionale, ma vanno solo letti i risultati (la variabilità tra operatori è ridotta)

La computerizzata si utilizza **antepartum**, perché è stato dimostrato un suo ruolo nella gestione di feti con restrizione di crescita fetale precoce.
È importante perché quando la variabilità a breve termine si altera, indica un segno di un'asfissia imminente. I feti con IUGR precoce devono essere fatti nascere quando sono asfittici.
L'asfissia a livello del cuore si misura con il campionamento a livello del dotto venoso, mentre quella a livello del SNC si misura con la variabilità a breve termine.
Un SNC ipo-ossigenato gravemente non può più regolare in modo normale la variabilità, quindi quella a breve termine si riduce sempre di più.

G1 a 36w+3d. Feto FGR con alterazioni della velocimetria Doppler. Proteinuria positiva

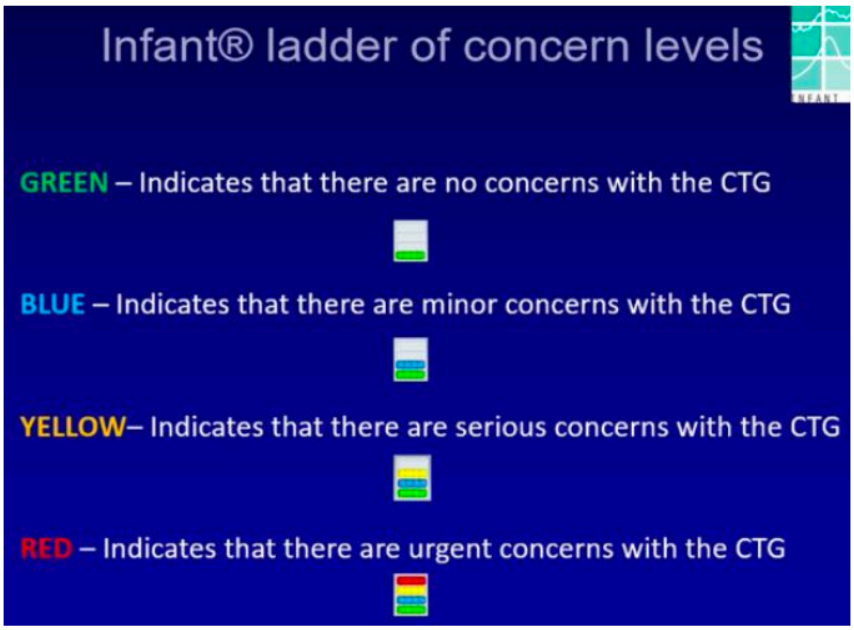
36w+3d



Questo è un caso in cui il tracciato è "monotono", sempre uguale senza variabilità e senza una linea di base vera e propria, quindi in realtà gravemente patologico. Però, il cCTG mostrava una variabilità a breve termine nella norma e non rilevava questa patologia.
Questo per dire che anche se esiste il tracciato computerizzato, del quale basta leggere i risultati, dobbiamo comunque essere in grado di leggere e interpretare se un tracciato è patologico o meno.

INFANT → INtelligent Fetal AssessmeNT, l'obiettivo di questo studio è stato di introdurre e tesatre nella pratica clinica un software in grado di interpretare da sé i risultati del CTG, per limitare la variabilità di interpretazione tra i diversi operatori.

Infant Ladder (scala) of concern: Colori: verde → blu → giallo → rosso → coinvolgere ginecologo


Infant® ladder of concern levels
GREEN – Indicates that there are no concerns with the CTG
BLUE – Indicates that there are minor concerns with the CTG
YELLOW– Indicates that there are serious concerns with the CTG
RED – Indicates that there are urgent concerns with the CTG

Outcomes primari:

- Esiti neonatali avversi
- Neurosviluppo a due anni nei bambini sopravvissuti

Si è visto che **non c'era differenza** negli outcome primari, tra il gruppo in cui il medico interveniva in base a ciò che diceva il software e il gruppo in cui il medico lavorava in autonomia.

Revisione della qualità dell'assistenza nello studio INFANT: assistenza di qualità consistente

- Non correlata alla mancata rilevazione di anomalie del CTG ma alla mancata attribuzione di un significato appropriato e all'incapacità di intervenire
- Mancata considerazione di ulteriori fattori di rischio
- Mancato rispetto delle linee guida → monitoraggio interrotto per epidurale e ritardo prolungato nell'esecuzione del taglio cesareo

Quindi:

- L'ipotesi che le cure inadeguate siano in gran parte correlate alla mancata identificazione di modelli patologici della frequenza cardiaca fetale non è supportata.
- La maggior parte degli esiti avversi associati a cure inadeguate prevenibili sembravano implicare l'incapacità di prendere decisioni gestionali appropriate